

AVIS

Utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} comme espaceur rectal lors de la radiothérapie de la prostate

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence des
modes d'intervention en santé



Utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} comme espaceur rectal lors de la radiothérapie de la prostate

Rédaction

Cathy Gosselin
Andréa Senay
Amélie Rousseau
Vanessa Dufour

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Michèle de Guise



Le présent avis a été présenté au Comité d'excellence clinique en services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 11 septembre 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Cathy Gosselin, M. Sc.
Andréa Senay, Ph. D.
Amélie Rousseau, M. Sc.
Vanessa Dufour, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021
Bibliothèque et Archives Canada, 2021
ISBN 978-2-550-88204-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} comme espace rectal lors de la radiothérapie de la prostate. Avis rédigé par Cathy Gosselin, Andréa Senay, Amélie Rousseau et Vanessa Dufour. Québec, Qc : INESSS; 2021. 200 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Les membres du comité d'experts sont :

D^r Alexandre Bouchard, chirurgien colorectal, Hôpital Saint-François d'Assise (CHU de Québec)

D^r André-Guy Martin, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^{re} Cynthia Ménard, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Paul Toren, urologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Présidence

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

Vice-présidence

D^r Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CISSS des Laurentides)

Membres

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CISSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent, secteur Rivière-du-Loup)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Comité d'excellence clinique (CEC) en services de santé

Présidence

M. Daniel La Roche, directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec – Université Laval

Vice-présidence

M. Serge Dumont, professeur émérite, Faculté des sciences sociales, Université Laval

Membres

M^{me} Danielle Boucher, infirmière praticienne spécialisée en néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

D^r Luigi Lepanto, radiologue; directeur des services professionnels, Direction des affaires médicales et universitaires, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM); professeur titulaire de clinique, Faculté de médecine, École de santé publique de l'Université de Montréal

M^{me} Aude Motulsky, pharmacienne et professeure adjointe, École de santé publique de l'Université de Montréal; chercheuse, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal CR (CHUM)

M. Thomas Poder, professeur adjoint, Département de gestion, évaluation et politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal; chercheur, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal; professeur associé, Département d'économique et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke

D^r Martin Potter, médecin de famille, CISSS de la Montérégie-Ouest, GMF de Vaudreuil-Soulanges; professeur adjoint clinique au programme de résidence de médecine familiale de l'Université de Montréal

D^{re} Charo Rodriguez, professeure titulaire, Département de médecine familiale, Université McGill

D^{re} Nadia Roumeliotis, médecin de soins intensifs de l'enfant, CHU Sainte-Justine; professeure adjointe de clinique, Université de Montréal

D^{re} Élise Sirois-Giguère, chirurgienne générale; professeure adjointe d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Pierre-Yves Therriault, ergothérapeute, professeur et directeur, Département d'ergothérapie, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR) (absent lors de la délibération)

M^{me} Stéphanie Therrien, directrice de l'éthique et du développement durable, Revenu Québec

M^{me} Nathalie Thiffault, conseillère cadre en soins infirmiers aux continuums de soins critiques, cardiologie et neurologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^{re} Chantal Vallée, interniste, CISSS de la Montérégie-Centre; professeure agrégée, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Pierre-Luc Désilets

M. Guy Poulin

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôle relatif à l'objet de l'évaluation; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Les membres du comité consultatif qui ont déclaré des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Comité consultatif (en ordre alphabétique)

D^{rs} André-Guy Martin et Cynthia Ménard ont chacun reçu de la compagnie Boston Scientific 1 625 \$ en août 2019 pour la rédaction d'un document de révision de la littérature sur SpaceOAR^{MD}.

D^r Paul Toren a fait état de financements de recherche de Bristol-Myers-Squibb, Sanofi et Janssen (tous entre 10 001 \$ et 50 000 \$) (projets en cours depuis deux ou trois ans, fin : 2020). Il a aussi reçu des honoraires personnels en tant que consultant de Sanofi, Ferring, Tersera et Abbvie (tous inférieurs à 5 000 \$) au cours des trois dernières années.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	VI
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	X
GLOSSAIRE	XIII
INTRODUCTION.....	1
1. LE SYSTÈME D'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD}	2
1.1. La composition du système	2
1.2. L'intervention	2
1.3. Les risques associés selon le fabricant	3
2. MÉTHODOLOGIE.....	4
2.1. Question décisionnelle	4
2.2. Questions d'évaluation	4
2.3. Stratégie de repérage d'information scientifique	5
2.4. Sélection des études	5
2.5. Extraction des données	6
2.6. Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature	7
2.7. Méthodes d'analyse et de synthèse des données	7
2.8. Processus d'appréciation de la preuve scientifique et formulation des recommandations	8
2.9. Gestion des conflits d'intérêts.....	8
3. RÉSULTATS.....	9
3.1. Caractéristiques des études retenues	9
3.1.1. Études portant sur l'utilité clinique de SpaceOAR ^{MD} et évaluation du risque de biais	9
3.2. Intervention – taux de succès et effets indésirables.....	10
3.2.1. Succès et échec de l'implantation.....	10
3.2.2. Effets indésirables liés à l'hydrogel ou à l'intervention	11
3.2.3. Autres événements et effets indésirables déclarés à la FDA	14
3.2.4. Taux global d'effets indésirables (de toutes causes).....	16
3.2.5. En résumé	16
3.3. Intervention – aspects techniques et organisationnels.....	17
3.3.1. Type d'anesthésie	17
3.3.2. Durée de l'intervention	17
3.3.3. Distance entre la prostate et le rectum créée par l'hydrogel, stabilité et absorption de l'hydrogel	18
3.3.4. Positionnement/symétrie de l'hydrogel et impact sur l'efficacité.....	20
3.3.5. Courbe d'apprentissage et milieu de soins	21
3.3.6. Planification du traitement de radiothérapie post-implantation de l'hydrogel	23

3.3.7.	En résumé	24
3.4.	Radiothérapie externe (autre que SABR) – système gastro-intestinal.....	24
3.4.1.	Caractéristiques des études.....	24
3.4.2.	Résultats dosimétriques au rectum ou à la paroi rectale	25
3.4.3.	Toxicité rectale induite par la radiothérapie	31
3.4.4.	Effets indésirables rectaux ou procéduraux.....	36
3.4.5.	Nécessité d'intervention à la suite d'un effet indésirable intestinal.....	37
3.4.6.	Qualité de vie intestinale	38
3.4.7.	En résumé	42
3.5.	Radiothérapie externe (autre que SABR) – système urinaire	43
3.5.1.	Caractéristiques des études.....	43
3.5.2.	Résultats dosimétriques à la vessie.....	44
3.5.3.	Toxicité urinaire induite par la radiothérapie	46
3.5.4.	Qualité de vie urinaire	48
3.5.5.	En résumé	52
3.6.	Radiothérapie externe (autre que SABR) – système reproducteur.....	53
3.6.1.	Caractéristiques des études.....	53
3.6.2.	Résultats dosimétriques au bulbe pénien	53
3.6.3.	Qualité de vie sexuelle	54
3.6.4.	Qualité de vie sexuelle des patients qui en avaient une meilleure à la base (analyse de sous-groupe)	55
3.6.5.	Qualité de vie sexuelle des patients qui en avaient une moins bonne à la base (analyse de sous-groupe)	57
3.6.6.	En résumé	58
3.7.	Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR).....	58
3.7.1.	Résultats dosimétriques.....	58
3.7.2.	Toxicité induite par la radiothérapie	62
3.7.3.	En résumé	63
3.8.	Curiethérapie (CuT).....	64
3.8.1.	Caractéristiques des études.....	64
3.8.2.	Système gastro-intestinal	64
3.8.3.	Système urinaire	68
3.8.4.	Système reproducteur.....	70
3.8.5.	En résumé	71
3.9.	Contrôle tumoral selon le niveau de l'APS	71
3.10.	Rapports d'évaluation des technologies de la santé, recommandations et outil d'aide à la décision	72
3.10.1.	Position des radio-oncologues génito-urinaires du Canada (GUROC)	72
3.10.2.	Centre universitaire de santé McGill (CUSM)	73
3.10.3.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	74
3.10.4.	Cancer Care Ontario (CCO).....	75

3.10.5. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS / CADTH).....	76
3.10.6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN).....	76
3.10.7. Consensus multidisciplinaire (Allemagne)	77
3.10.8. Outil d'aide à la décision	78
3.11. Volet économique	79
3.11.1. Revue de la littérature	79
3.12. Consultation – Perspective des experts	85
DISCUSSION.....	87
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION.....	94
RÉFÉRENCES.....	97
ANNEXE A	110
Stratégie de repérage d'information scientifique	110
ANNEXE B	113
Critères PICOTS	113
ANNEXE C	115
Sélection des études.....	115
ANNEXE D	122
Liste des études exclues et raisons d'exclusion.....	122
ANNEXE E	126
Évaluation globale du niveau de preuve scientifique.....	126
ANNEXE F	138
Description des caractéristiques des études primaires retenues	138
ANNEXE G.....	169
Évaluation de la qualité méthodologique des études	169
ANNEXE H.....	186
Tableaux et figures de résultats complémentaires	186
ANNEXE I.....	199
Échelles d'évaluation de la toxicité induite par la radiation	199

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	4
Tableau 2	Outils d'évaluation de la qualité méthodologiques des publications	7
Tableau 3	Succès et facilité d'implantation de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD}	10
Tableau 4	Patients qui ont eu un effet indésirable attribuable à l'hydrogel ou à l'intervention	12
Tableau 5	Événements rapportés dans la banque MAUDE répertoriés par Aminsharifi et ses collaborateurs [2019]	15
Tableau 6	Proportion de patients qui ont eu un effet indésirable en cours d'essai	16
Tableau 7	Durée de l'intervention	17
Tableau 8	Distance entre la prostate et le rectum avant et après l'injection de SpaceOAR ^{MD}	19
Tableau 9	Stabilité et résorption complète de l'hydrogel	20
Tableau 10	Positionnement symétrique de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD}	21
Tableau 11	Effet de l'expérience (courbe d'apprentissage) avec le placement de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} sur les résultats cliniques	22
Tableau 12	Comparaison des planifications de traitement effectuées 1 h ou 1-2 semaines après l'injection de l'hydrogel	23
Tableau 13	Résultats dosimétriques au rectum (ou à la paroi rectale) avant et après l'implantation de SpaceOAR ^{MD}	27
Tableau 14	Résultats dosimétriques au rectum ou à la paroi rectale chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle)	30
Tableau 15	Probabilité de complications des tissus sains (rectum et anus) avant et après l'implantation de SpaceOAR ^{MD}	31
Tableau 16	Proportion de patients qui ont développé ou non une toxicité rectale aiguë	33
Tableau 17	Proportion de patients qui ont développé ou non une toxicité rectale tardive	35
Tableau 18	Proportion de patients qui ont connu un effet indésirable rectal ou procédural dans les 6 premiers mois suivant l'implantation de SpaceOAR ^{MD}	36
Tableau 19	Nombre de patients qui ont eu besoin d'une intervention à la suite d'un effet indésirable	37
Tableau 20	Changement au score sommaire initial de qualité de vie intestinale	39
Tableau 21	Changement au score initial de la fonction intestinale de l'EPIC	40
Tableau 22	Proportion de patients qui ont des selles douloureuses au moins la moitié du temps ...	41
Tableau 23	Changement au score initial de la gêne liée à la fonction intestinale	42
Tableau 24	Résultats dosimétriques à la vessie et probabilité de complications à la vessie avant et après l'implantation de SpaceOAR ^{MD}	45
Tableau 25	Résultats dosimétriques à la vessie chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle)	46
Tableau 26	Patients qui ont développé ou non une toxicité urinaire aiguë.....	47
Tableau 27	Patients qui ont développé ou non une toxicité urinaire tardive.....	48
Tableau 28	Changement au score sommaire initial de qualité de vie urinaire	49
Tableau 29	Changement au score sommaire de qualité de vie urinaire sur 3 ans.....	50
Tableau 30	Résultats dosimétriques au bulbe pénien chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle)	54

Tableau 31	Changement au score sommaire initial de qualité de vie sexuelle des patients pour qui celle-ci était adéquate à la base (score sommaire initial > 60)	56
Tableau 32	Proportion de patients qui ont maintenu une qualité d'érection suffisante pour avoir des rapports sexuels parmi ceux qui ont participé au suivi prolongé de l'ECR pivot.....	57
Tableau 33	Résultats dosimétriques et probabilité de complications au rectum avant et après l'implantation de SpaceOAR ^{MD} pour une SABR-VMAT	60
Tableau 34	Résultats dosimétriques à la vessie et à l'urètre et probabilité de complications à la vessie avant et après l'implantation de SpaceOAR ^{MD} pour une SABR-VMAT	61
Tableau 35	Résultats dosimétriques au bulbe pénien avant et après l'implantation de SpaceOAR ^{MD} pour une SABR-VMAT	61
Tableau 36	Proportion de patients qui ont développé une toxicité gastro-intestinale ou génito-urinaire de grade ≥ 2 à la suite d'une SABR.....	62
Tableau 37	Résultats dosimétriques au rectum pré/post-implantation de SpaceOAR ^{MD} en contexte de curiethérapie avec dosimétrie sous-optimale	65
Tableau 38	Résultats dosimétriques rectaux comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie	66
Tableau 39	Patients qui ont développé une toxicité gastro-intestinale après une CuT à HDD suivie d'une RCMI	67
Tableau 40	Résultats dosimétriques à la vessie comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie	68
Tableau 41	Résultats dosimétriques urétraux comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie	69
Tableau 42	Patients qui ont développé une toxicité génito-urinaire après une CuT à HDD suivie d'une RCMI.....	70
Tableau 43	Résultats dosimétriques au bulbe pénien comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie	70
Tableau 44	Niveau d'APS chez les patients qui ont reçu ou non SpaceOAR ^{MD}	72
Tableau 45	Consensus multidisciplinaire sur l'indication de SpaceOAR ^{MD}	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Positionnement de l'aiguille pour l'injection de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD}	3
Figure 2	Formation de l'hydrogel entre la prostate et la paroi rectale antérieure	3
Figure 3	Approche individualisée de l'utilisation de SpaceOAR ^{MD}	79

RÉSUMÉ

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième plus importante cause de décès par cancer chez les hommes au Québec. La radiothérapie est une modalité de traitement bien établie et largement utilisée pour le traitement de ce type de cancer. En raison de sa proximité avec la prostate, le rectum est le principal organe à risque (OAR) lors de la radiothérapie prostatique et la toxicité rectale (rectite, saignements, douleur, fistule, ulcération, incontinence) est l'une des principales préoccupations.

Le système d'hydrogel SpaceOAR^{MD} (Boston Scientific, États-Unis), homologué par Santé Canada en 2016, est une option offerte aux hommes atteints d'un cancer de la prostate afin de réduire le risque de toxicité rectale induite par la radiothérapie prostatique. Cet hydrogel résorbable à base de polyéthylèneglycol que l'on injecte dans l'espace rétroprostatique est conçu pour éloigner temporairement la paroi rectale antérieure de la prostate pendant la radiothérapie. Cela vise à réduire les hautes doses de radiation absorbées par la paroi rectale et, par conséquent, la toxicité rectale associée. L'espaceur rectal en hydrogel maintient l'espace ainsi créé pendant environ trois mois; il est ensuite complètement absorbé par l'organisme au fil du temps.

Compte tenu des avantages que pourrait offrir SpaceOAR^{MD} aux patients devant subir une radiothérapie prostatique, le Programme québécois de cancérologie (PQC) du ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un avis sur l'efficacité et l'utilité cliniques, l'innocuité et l'efficacité de ce nouveau dispositif médical. Le mandat confié à l'INESSS a pour objectif d'évaluer l'utilisation du système d'hydrogel SpaceOAR^{MD} pour les patients atteints d'un cancer de la prostate qui doivent subir une radiothérapie prostatique dans les établissements de santé québécois.

Méthodes

Une revue rapide des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'innocuité, l'efficacité clinique, l'utilité clinique (effets sur la toxicité et la qualité de vie) et l'efficacité de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}. La littérature examinée est celle publiée jusqu'en janvier 2020 portant sur les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou localement avancé traité par radiothérapie externe (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI], arthrothérapie volumétrique modulée [VMAT], radiothérapie stéréotaxique d'ablation [SABR]) ou par curiethérapie combinée ou non à une radiothérapie externe. Les données scientifiques ainsi que des données expérientielles et contextuelles ont été intégrées dans un processus délibératif qui a permis de formuler des constats et recommandations.

Résultats

L'intégration des données scientifiques, expérientielles et contextuelles a permis de formuler les constats suivants :

- il existe un besoin de réduire la toxicité rectale liée à la radiothérapie, particulièrement chez les patients à risque accru de toxicité rectale, même si d'autres moyens sont utilisés pour diminuer cette toxicité (guidage par l'image, marqueurs fiduciaires, technique de radiothérapie [VMAT, curiethérapie]); l'hydrogel SpaceOAR^{MD} est un moyen complémentaire;

Utilité clinique

- l'hydrogel permet de réduire la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 (lors d'une RCMI, d'une VMAT [niveau de preuve modéré] ou d'une SABR à faible dose [niveau de preuve faible]) et de mieux préserver la qualité de vie intestinale (données disponibles pour la RCMI uniquement [niveau de preuve faible]);
- bien que l'impact clinique de la réduction de la toxicité rectale puisse paraître faible d'un point de vue populationnel, l'évitement d'une toxicité de grade ≥ 2 peut avoir un grand impact d'un point de vue individuel;
- l'hydrogel pourrait réduire la toxicité génito-urinaire tardive de grade ≥ 2 (seulement lors d'une SABR à faible dose [niveau de preuve modéré]) et améliorer la qualité de vie urinaire (données disponibles pour la RCMI uniquement [niveau de preuve faible]); par contre, les experts soulignent l'absence de fondement scientifique pour expliquer ces effets et la faiblesse de la preuve;
- globalement, l'hydrogel n'a pas d'effet sur la qualité de vie sexuelle (données disponibles pour la RCMI uniquement [niveau de preuve faible]). Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse se prononcer sur un tel effet pour des patients ayant une meilleure qualité de vie sexuelle à la base;
- l'hydrogel n'a pas d'effet sur la toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire lorsqu'il est utilisé lors d'une curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une radiothérapie externe (niveau de preuve faible). Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse se prononcer sur l'effet de l'hydrogel sur la toxicité gastro-intestinale chez les patients traités par curiethérapie à bas débit de dose;

Intervention

- l'intervention est rapide, se fait sous anesthésie locale et au même moment que l'implantation des marqueurs fiduciaires et elle n'implique pas de visite supplémentaire pour le patient; par contre, elle peut être mal tolérée par certains d'entre eux;
- une IRM est nécessaire pour procéder à la planification de traitement après l'implantation de l'hydrogel; la majorité des centres de radiothérapie du Québec ne possèdent pas d'appareil d'IRM destiné spécifiquement à la radio-oncologie et devront donc passer par le service d'imagerie de l'hôpital;

- l'intervention est sujette à une courbe d'apprentissage, mais elle serait plus difficile à bien maîtriser que ne le laisse supposer la littérature; bien que les cliniciens possédant de l'expérience avec les interventions transpérinéales puissent être à l'aise plus rapidement avec la technique, il s'agit d'une intervention plus difficile et risquée que l'implantation de marqueurs fiduciaires;
- les effets indésirables procéduraux suivant l'application de l'hydrogel ne sont pas négligeables et remettent en question l'équilibre entre les bénéfices et les risques de l'intervention;
- l'équilibre entre les bénéfices et les risques de l'intervention n'est pas favorable pour tous les patients;

Volet économique

- les données d'efficience laissent supposer que l'intervention entraîne des coûts non négligeables et sont associées à une incertitude considérable par rapport aux données d'efficacité et d'innocuité à long terme.

Perspectives des experts consultés

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Plusieurs préoccupations ont été soulevées par les experts consultés lors de l'évaluation de ce dossier, notamment :

- le besoin de réduire la toxicité rectale chez les patients atteints du cancer de la prostate traités par radiothérapie;
- le fait que la fréquence et la sévérité de la toxicité rectale semblent plus importantes dans la pratique clinique que celles rapportées dans la littérature;
- la complexité relative de l'intervention ainsi que l'expérience et l'expertise nécessaires à l'application de l'hydrogel;
- les effets indésirables et les complications rares mais non négligeables liés à l'hydrogel et à l'intervention, notamment ceux répertoriés dans les données de pharmacovigilance dans la population ou dans les publications scientifiques;
- le fait que certains patients à risque accru de toxicité rectale due à la radiothérapie pourraient également être à risque accru d'effets indésirables liés à l'intervention;
- le fait que l'équipement d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est nécessaire pour visualiser l'espaceur d'hydrogel et ainsi assurer une bonne délimitation des contours anatomiques lors de la planification du traitement; cela requiert des ajustements dans l'organisation des services de radiothérapie et dans les processus opérationnels (*workflow*);

- la faiblesse des données concernant l'utilité clinique, notamment l'absence de suivi suffisant pour détecter la toxicité rectale tardive (> 3 ans), le risque de biais ou l'effet placebo pour les résultats de qualité de vie, lesquels ne sont pas tous en adéquation avec les résultats de toxicité et de dosimétrie;
- les coûts non négligeables de l'intervention.

Néanmoins, les experts consultés ont reconnu que cette technologie en émergence revêt un caractère prometteur. Malgré l'incertitude entourant la sélection des patients appropriés et la démonstration de son utilité clinique chez ces derniers, certains sont d'avis que l'hydrogel pourrait avoir une certaine utilité chez des patients rigoureusement sélectionnés. Par exemple, son emploi pourrait être envisagé pour ceux dont la condition médicale est susceptible d'augmenter de manière très importante le risque de toxicité rectale ou ceux pour lesquels des déviations importantes aux contraintes de dose rectales sont rencontrées lors de la planification du traitement. Il demeurerait toutefois contre-indiqué dans certaines situations précises (par exemple, la présence d'un trouble de saignement actif, un risque élevé d'avoir de la difficulté à créer un espace pour l'implantation de l'hydrogel).

Résumé des délibérations

À l'issue de l'analyse des meilleures données disponibles, compte tenu de l'importante incertitude relative à la valeur thérapeutique, les membres du Comité d'excellence clinique en services de santé (CEC – santé) de l'INESSS considèrent que le financement public de SpaceOAR^{MD} ne constitue pas une option juste et raisonnable. Des données supplémentaires sont jugées nécessaires pour soutenir l'introduction de cette technologie.

Motifs de la position unanime

- la faiblesse des données, incluant l'absence de données pour les groupes jugés plus à risque de toxicité rectale;
- le rapport risque-bénéfice qui ne semble pas en faveur de l'utilisation de la technologie;
- la possibilité de complications majeures pour les patients;
- la possibilité d'un risque de complications augmenté pour les patients à risque accru de toxicité rectale;
- le bénéfice dosimétrique observé (parfois majeur) dans les données présentées qui ne semble apporter qu'un faible bénéfice clinique;
- la contradiction entre les positions émises par d'autres organisations;
- la possible difficulté d'avoir accès à l'IRM.

RECOMMANDATION

En raison de l'importante incertitude relative à la valeur thérapeutique de SpaceOAR^{MD}, l'INESSS estime que cette modalité de traitement ne devrait être offerte que dans un contexte expérimental. Davantage de données d'efficacité et d'innocuité sont requises pour soutenir l'introduction de cette technologie.

SUMMARY

Use of the SpaceOAR™ hydrogel rectal spacer during prostate radiotherapy

Introduction

Prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death in men in Québec. Radiotherapy is a well-established and widely used treatment modality for this type of cancer. Because of its proximity to the prostate, the rectum is the main organ at risk (OAR) during prostate radiotherapy, and rectal toxicity (proctitis, bleeding, pain, fistula, ulceration and incontinence) is one of the main concerns.

The SpaceOAR™ Hydrogel System (Boston Scientific, USA), approved by Health Canada in 2016, is an option, for men with prostate cancer, for reducing the risk of prostate radiotherapy-induced rectal toxicity. This resorbable polyethylene glycol-based hydrogel injected into the retroprostatic space is designed to temporarily move the anterior rectal wall away from the prostate during radiotherapy. The objective is to reduce the high radiation doses absorbed by the rectal wall and, consequently, the resulting rectal toxicity. The hydrogel rectal spacer maintains the space thus created for about 3 months, after which it is completely absorbed by the body over time.

Given the potential benefits of the SpaceOAR™ for patients undergoing prostate radiotherapy, the Programme québécois de cancérologie (PQC) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to prepare a report on the clinical efficacy and utility, the safety and the efficiency of this new medical device. The purpose of this request to INESSS was to evaluate the use of the SpaceOAR™ Hydrogel System in prostate cancer patients undergoing prostate radiotherapy in Québec's health-care facilities.

Methods

We conducted a rapid review of the literature data and the data provided by the manufacturer to document the safety, clinical efficacy, clinical utility (impact on toxicity and quality of life) and efficiency of SpaceOAR™ hydrogel. The literature examined was that published up to January 2020 on patients with localized or locally advanced prostate cancer treated with external beam radiotherapy (conformal intensity-modulated radiotherapy [IMRT], volumetric modulated arc therapy [VMAT], stereotactic ablation radiotherapy [SABR]) or brachytherapy combined or not with external beam radiotherapy. The scientific data and experiential and contextual data were integrated into a deliberative process that led to a number of findings and recommendations.

Results

The integration of the scientific, experiential and contextual data led to the following findings:

- There is a need to reduce radiotherapy-induced rectal toxicity, particularly in patients at increased risk for such toxicity, even if other means are used to reduce this toxicity (image guidance, fiducial markers, radiotherapy technique [VMAT, brachytherapy]). SpaceOAR™ hydrogel is a complementary modality;

Clinical utility

- Hydrogel reduces grade ≥ 2 late rectal toxicity (during IMRT or VMAT [moderate level of evidence] or low-dose SABR [low level of evidence]) and better preserves bowel quality of life (data available for IMRT only [low level of evidence]);
- Although the clinical impact of reducing rectal toxicity may appear small from a populational perspective, the avoidance of grade ≥ 2 toxicity can have a large impact from an individual perspective;
- Hydrogel may reduce grade ≥ 2 late genitourinary toxicity (only during low-dose SABR [moderate level of evidence]) and improve urinary quality of life (data available for IMRT only [low level of evidence]). However, the experts note the absence of a scientific basis to explain these effects and the weakness of the evidence;
- Overall, hydrogel has no impact on sexual quality of life (data available for IMRT only [low level of evidence]). The data are insufficient to rule on such an impact in patients with a better baseline sexual quality of life;
- Hydrogel has no impact on gastrointestinal or genitourinary toxicity when used during high-dose-rate brachytherapy followed by external beam radiotherapy (low level of evidence). The data are insufficient to rule on the impact of hydrogel on gastrointestinal toxicity in patients treated with low-dose-rate brachytherapy;

Procedure

- The procedure is quick, is performed under local anesthesia and at the same time as fiducial marker implantation, and does not involve an additional visit for the patient. However, it may be poorly tolerated by some patients;
- An MRI is necessary for treatment planning after hydrogel implantation. Most of Québec's radiotherapy centres do not have a MRI scanner dedicated for radiation oncology and will therefore have to go through the hospital's imaging department;
- The procedure is subject to a learning curve, but it seems to be more difficult to fully master than the literature suggests. Although clinicians with experience with transperineal procedures may become comfortable with the technique more quickly, it is a more difficult and riskier procedure than fiducial marker placement;
- The procedural adverse events associated with hydrogel implantation are not negligible and call into question the procedure's risk-benefit ratio;

- The procedure's risk-benefit ratio is not favourable for all patients;

Economic aspect

- The efficiency data suggest that the procedure involves significant costs and are accompanied by considerable uncertainty regarding the long-term efficacy and safety data.

Perspectives of the experts consulted

The scientific, contextual and experiential data were discussed with the members of the advisory committee and the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Several concerns were raised by the experts consulted during this evaluation of the SpaceOAR™, including the following:

- The need to reduce rectal toxicity in prostate cancer patients treated with radiotherapy;
- The fact that the frequency and severity of rectal toxicity appear to be greater in clinical practice than what is reported in the literature;
- The relative complexity of the procedure and the experience and expertise required to use hydrogel;
- Rare but significant adverse events and complications due to hydrogel and the procedure, including those identified in the population-based pharmacovigilance data or the scientific literature;
- The fact that certain patients at increased risk for radiotherapy-induced rectal toxicity may also be at increased risk for adverse events associated with the procedure;
- The fact that magnetic resonance imaging (MRI) equipment is needed to visualize the hydrogel spacer to ensure proper delineation of the anatomical contours during treatment planning. This requires adjustments within the radiotherapy departments and to the workflow;
- The weakness of the clinical utility data, including the absence of sufficient follow-up to detect late rectal toxicity (> 3 years), the risk of bias or the placebo effect for quality-of-life outcomes, not all of which are consistent with the toxicity and dosimetry outcomes;
- The significant costs of the procedure.

Nevertheless, the experts consulted recognize that this emerging technology is promising. Despite the uncertainty surrounding the selection of appropriate patients and the demonstration of its clinical utility in these patients, some believe that hydrogel could have a certain degree of utility in rigorously selected patients. For example, its use could be considered in those whose medical condition is likely to increase the risk of rectal toxicity very significantly or in those for whom significant deviations in rectal dose constraints are encountered during treatment planning. It would, however, be contraindicated in certain

specific situations (e.g., the presence of an active bleeding disorder or a strong likelihood of experiencing difficulty when creating a space for hydrogel implantation).

Summary of deliberations

In light of the analysis of the best available data, and given the significant uncertainty regarding the product's therapeutic value, the members of INESSS's Comité d'excellence clinique en services de santé (CEC – santé) consider that public coverage for the SpaceOAR™ is not a fair and reasonable option. Additional data are considered necessary to support the introduction of this technology.

Reasons for the unanimous position

- The weakness of the data, including the absence of data for groups considered to be at higher risk for rectal toxicity;
- The risk-benefit ratio, which does not appear to support the use of this technology;
- The possibility of major complications for patients;
- The possibility of an increased risk of complications for patients at increased risk for rectal toxicity;
- The observed dosimetric benefit (sometimes significant) in the data presented, which appears to offer only a small clinical benefit;
- The contradiction between the positions taken by other organizations;
- The potential difficulty of access to MRI.

RECOMMENDATION

Given the considerable uncertainty regarding the therapeutic value of the SpaceOAR™, INESSS considers that this treatment modality should only be offered in an experimental setting. More efficacy and safety data are needed to support the introduction of this technology.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2xDMI	Deux fois la différence minimalement importante
4xDMI	Quatre fois la différence minimalement importante
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
APS	Antigène prostatique spécifique
BDD	Bas débit de dose
CA	Canadien
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
cc	Centimètre cube
CCEMG	Campbell & Cochrane Economics Methods Group
CCO	Cancer Care Ontario
CEC	Comité d'excellence clinique
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CHEERS	<i>Consolidated health economic evaluation reporting standards</i>
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
cm	Centimètre
CREDIS	Cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTV	Volume cible clinique (<i>clinical target volume</i>)
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
CuT	Curiethérapie
D _x	Pourcentage de la dose prescrite reçue par x % d'un organe
D _{x%}	Dose maximale reçue par x % d'un organe
D _{xcc}	Dose maximale reçue par x cc d'un organe
D _{max}	Dose maximale
DMI	Différence minimalement importante
ECR	Essai clinique <i>randomisé</i>
EI	Événements indésirables
EIQ	Étendue interquartile
EPIC	<i>Expanded Prostate Cancer Index Composite</i>
EPPI	<i>Evidence for Policy and Practice Information</i>
ETR	Échographie transrectale

ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
fx	Fraction
GI	Guidée par l'image
GMF	Groupe de médecine familiale
GUROC	Radio-oncologues génito-urinaires du Canada
Gy	Gray
HDD	Haut débit de dose
HG	Hydrogel
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité (<i>high-intensity focused ultrasound</i>)
IC	Intervalle de confiance
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INCa	Institut national du cancer (France)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MAUDE	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience</i>
ml	Millilitre
mm	Millimètre
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre de patients
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
ng	Nanogramme
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Nombre de patients à traiter (<i>number needed to treat</i>)
NTCP	Probabilité de complications des tissus sains (<i>Normal Tissue Complication Probability</i>)
OAR	Organe à risque
OVL	Chevauchement (<i>overlap</i>)
p	Valeur de p
PEG	Polyéthylèneglycol
PICOTS	Population à l'étude, intervention ou mode d'intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (<i>outcomes</i>), moment (<i>timing</i>) et contexte d'intervention (<i>setting</i>)
PQC	Programme québécois de cancérologie
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

PROFIT	<i>PROstate Fractionated Irradiation Trial</i>
PRV	Marge pour organe à risque ou volume cible prévisionnel d'organe à risque (<i>planning organ at risk volume</i>)
PTV	Volume cible de planification (<i>planning target volume</i>)
QALY	Années de vie pondérées par la qualité (<i>quality-adjusted life year</i>)
QdV	Qualité de vie
R-AMSTAR	<i>Revised – Assessing methodological quality of systematic review</i>
RC	Rapport de cotes
RC 3D	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
RoB 2	<i>Cochrane revised tool for assessing Risk of Bias in randomized trials</i> (version 2)
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i>
RRI	Rapport de risques instantanés (<i>hazard ratio</i>)
RT	Radiothérapie
RTGI	Radiothérapie guidée par l'image
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s. o.	Sans objet
SABR	Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (<i>stereotactic ablative body radiotherapy</i>)
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SCC	Société canadienne du cancer
SS	Statistiquement significative
TDM	Tomodensitométrie
UCLA-PCI	<i>University of California Los Angeles-Prostate Cancer Index</i>
US	Américain
Vx	Volume d'un organe recevant $\geq x$ Gy
Vx%	Volume d'un organe recevant $\geq x$ % de la dose prescrite
VMAT	Arcthérapie volumétrique modulée (<i>volumetric-modulated arc therapy</i>)

GLOSSAIRE

Analyse coût-efficacité

Évaluation économique utilisée lorsqu'une valeur thérapeutique incrémentale est rapportée pour une intervention d'intérêt par rapport à un comparateur approprié (souvent le standard de soins). La différence de coûts des options comparées est reliée quantitativement à la différence des conséquences cliniques sous forme de ratio coût-efficacité incrémental. Les résultats cliniques communs aux options comparées sont exprimés en unités naturelles (années de vie gagnées, événements indésirables évités, etc.) [INESSS, 2018].

Analyse coût-utilité

Évaluation économique similaire à l'analyse coût-efficacité. Utilisée lorsque la quantité et la qualité de vie sont des enjeux d'importance dans la problématique. Les résultats communs aux options comparées sont exprimés en années de vie pondérées par la qualité (*quality adjusted life year* [QALY]) et le ratio coût-utilité incrémental est rapporté [INESSS, 2018].

Arcthérapie volumétrique modulée (*volumetric-modulated arc therapy*, VMAT)

Forme perfectionnée de RCMI qui permet d'émettre une dose à toute la tumeur en rotation de 360 degrés. La plupart des accélérateurs linéaires modernes peuvent administrer ce type de traitement. Cela réduit la durée des séances quotidiennes de traitement¹.

Curiethérapie

Une curiethérapie de la prostate consiste à placer des sources radioactives à l'intérieur de la prostate (implants). Ces éléments radioactifs émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses. La dose de rayonnement décroît très vite au fur et à mesure que l'on s'éloigne de ces sources radioactives, ce qui permet de limiter les effets indésirables sur les tissus sains avoisinants [INCa, 2016]. Selon le type d'implant, la source de radiation reste en place quelques minutes, quelques heures, des jours ou bien de façon permanente. Les implants permanents sont habituellement très petits, souvent de la taille d'un grain de riz².

Curiethérapie à bas débit de dose

Curiethérapie lors de laquelle on administre de faibles doses de radiation en continu durant quelques heures ou quelques jours. On plante le contenant de la matière radioactive dans la tumeur. La matière radioactive est ensuite insérée dans le contenant implanté. Il est possible que le patient doive demeurer à l'hôpital au cours des premiers jours suivant la pose de l'implant, puisque c'est à ce moment-là que la radiation est la plus active. L'implant devient de moins en moins radioactif chaque jour. La radiation libérée dans le corps est très faible lorsque le patient retourne à la maison².

¹ Société canadienne du cancer (SCC). Radiothérapie externe [site Web]. Disponible à : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/external-radiation-therapy/> (consulté le 23 février 2020).

² Société canadienne du cancer (SCC). Radiothérapie interne [site Web]. Disponible à : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/internal-radiation-therapy/> (consulté le 23 février 2020).

Curiethérapie à haut débit de dose

Curiethérapie lors de laquelle on administre une seule dose élevée de radiation pendant un très court laps de temps. Une séance de traitement dure habituellement quelques minutes. La matière radioactive est émise par un appareil spécial de haut débit de dose fixé à des aiguilles ou à des cathéters insérés dans la tumeur. Une fois la séance terminée, la matière radioactive retourne dans l'appareil, alors il n'y en a plus dans le corps. La personne peut habituellement retourner à la maison après la séance. Il arrive qu'on doive administrer quelques séances sur une période de quelques jours ou de quelques semaines. Si c'est le cas, on peut laisser les aiguilles ou les cathéters en place entre les séances de traitement².

Gray

Énergie de rayonnement d'un joule absorbée par kilogramme (poids) d'organe ou de tissu.

Hydrodissection

Technique utilisée pour séparer les plans tissulaires par l'utilisation d'un fluide [Hatiboglu *et al.*, 2012]

Hypofractionnement

Administration d'un moins grand nombre de séances de radiothérapie à plus forte dose sur une plus courte période : soit que la série de traitements quotidiens à forte dose est plus courte, soit que les doses administrées sont plus fortes et moins nombreuses ou qu'on administre une seule dose élevée¹.

Isodose

Proportion de la dose reçue dans un volume irradié.

Marqueurs fiduciaires

Repères radio-opaques implantés dans la zone à traiter (prostate) pour la repérer sous la machine à chaque séance d'irradiation. La mise en place des fiduciaires se fait sous anesthésie locale³.

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Technique de radiothérapie externe qui consiste à faire varier la forme des faisceaux de rayons au cours d'une même séance pour s'adapter précisément à la zone traitée et éviter les tissus sains [INCa, 2016].

³ Centre Jean Perrin. Techniques et Innovation [site Web]. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20200804021931/https://www.cjp.fr/fr/soins/les-soins/radiotherapie/techniques-et-innovation> (consulté le 23 février 2020).

Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC 3D)

Technique de radiothérapie externe qui émet la radiation vers la tumeur à partir de différentes directions. On utilise des images de la prostate et de la région avoisinante produites par tomodensitométrie pour aider à diriger les faisceaux de radiation vers la tumeur. Les faisceaux ont tous la même intensité⁴.

Radiothérapie externe

Modalité de radiothérapie lors de laquelle un appareil (accélérateur de particules) émet des radiations à travers la peau jusqu'à la tumeur et une partie du tissu qui l'entoure⁴.

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (*stereotactic ablative body radiotherapy, SABR*)

Modalité de radiothérapie externe hypofractionnée permettant l'administration de doses très élevées (dites ablatives) par fraction, avec une très grande précision [INESSS, 2014].

⁴ Société canadienne du cancer (SCC) : Radiothérapie du cancer de la prostate [site Web]. Disponible à : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/radiation-therapy/> (consulté le 23 février 2020).

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième plus importante cause de décès par cancer chez les hommes au Québec. Il touche dans 99 % des cas des hommes âgés de 50 ans et plus. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 4 300 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués au Québec (représentant 20 % des nouveaux cas de cancer chez les hommes) et que 880 décès ont eu lieu [SCC, 2019].

La radiothérapie est une modalité de traitement bien établie et largement utilisée pour le traitement du cancer de la prostate. Le rectum étant un organe adjacent à la prostate (organe à risque [OAR]), la radiothérapie de la prostate peut causer des lésions rectales non intentionnelles (responsables de saignements, de douleurs, de fistules, d'ulcérations, d'incontinence) qui peuvent affecter la santé et la qualité de vie du patient pendant et après la radiothérapie. L'utilisation de protocoles de radiothérapie hypofractionnée, de protocoles d'escalade de dose et la radiothérapie de rattrapage accroissent le risque de toxicité rectale [Mariados *et al.*, 2015].

Le système d'hydrogel SpaceOAR^{MD} (Augmenix, Inc., récemment acheté par Boston Scientific, États-Unis), homologué par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2015⁵ et par Santé Canada en 2016⁶, est une option offerte aux hommes atteints d'un cancer de la prostate afin de réduire le risque de toxicité rectale induite par la radiothérapie prostatique. Cet hydrogel résorbable à base de polyéthylèneglycol que l'on injecte dans l'espace rétroprostatique est conçu pour éloigner temporairement la paroi rectale antérieure de la prostate pendant la radiothérapie. En créant cet espace, l'hydrogel vise à réduire les hautes doses de radiation absorbées par la paroi rectale et, par conséquent, la toxicité rectale associée. L'espaceur rectal en hydrogel maintient l'espace ainsi créé pendant environ 3 mois; cette durée suffit à en assurer l'utilisation prévue. Il est complètement absorbé par l'organisme du patient au fil du temps.

Compte tenu des avantages que pourrait offrir SpaceOAR^{MD} aux patients devant subir une radiothérapie prostatique, il a été demandé au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) d'évaluer la pertinence de l'introduire dans la pratique médicale québécoise. La pertinence de cette question a aussi été confirmée par le Comité national de radio-oncologie du Programme québécois de cancérologie (PQC) du MSSS. Le PQC a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un avis sur l'efficacité et l'utilité cliniques, l'innocuité et l'efficience de ce nouveau dispositif médical.

⁵ Food and Drug Administration (FDA). Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo) – SpaceOAR System [site Web]. Disponible à : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/denovo.cfm?ID=DEN140030>.

⁶ Santé Canada. Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL) [site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/index-fra.jsp>.

1. LE SYSTÈME D'HYDROGEL SPACEOAR^{MD}

1.1. La composition du système

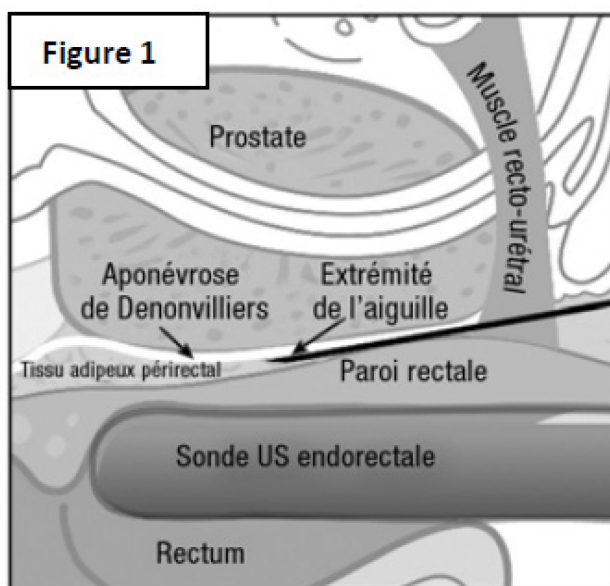
Le système SpaceOAR^{MD} est disponible sous la forme d'une trousse qui contient des composants pour la préparation d'un espaceur rectal synthétique et résorbable en hydrogel et un système d'application à usage unique. L'espaceur en hydrogel crée un espace temporaire entre la prostate et le rectum au cours de la radiothérapie. L'espaceur en hydrogel est formé in situ et est constitué par le mélange de deux solutions : un précurseur et un accélérateur. Le précurseur est obtenu en mélangeant un diluant (solution tampon de trilycine) à la poudre de polyéthylèneglycol. L'accélérateur est une solution de tampon salin. Une fois ces deux solutions mélangées, la réticulation se déclenche pour former un hydrogel souple. Le mélange des solutions est obtenu lors de leur passage dans un mélangeur statique situé dans le raccord en Y avant d'atteindre l'aiguille d'injection (18 G x 15 cm) [Augmenix Inc., 2017]. Selon le fabricant, le coût du système SpaceOAR^{MD} est de 2 850 \$.

1.2. L'intervention

L'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} se fait quelques jours avant la radiothérapie. Si des marqueurs fiduciaires sont mis en place, cela se fait avant l'injection de l'hydrogel [Augmenix Inc., 2017], au cours d'une même intervention. L'intervention est pratiquée en milieu ambulatoire sous anesthésie locale, épidurale ou générale et dure environ 15 minutes [Zilli *et al.*, 2014]. Le patient est placé en position lithotomique et l'injection de l'hydrogel se fait par voie transpérinéale sous guidage échographique. Une sonde à ultrasons endorectale à émission latérale et un appui sont nécessaires. Un ballonnet d'espacement de sécurité est recommandé [Augmenix Inc., 2017].

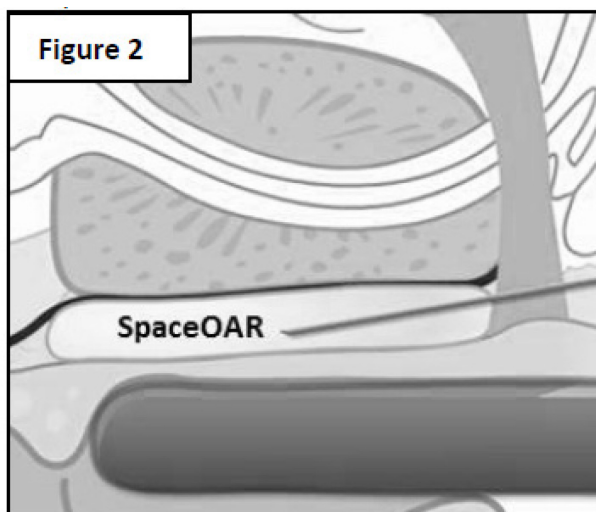
Une étape d'hydrodissection à l'eau saline de l'espace graisseux entre le fascia de Denonvilliers et la paroi rectale antérieure précède l'injection de l'hydrogel. Cette étape sert à séparer les tissus afin de permettre une dispersion régulière de l'hydrogel dans l'espace rétroprostatique (figure 1). L'injection des deux solutions servant à constituer l'hydrogel (précurseur et accélérateur, total de 10 ml) peut ensuite débiter. La mise en contact de ces deux solutions déclenche une réaction de polymérisation in situ; en 10 secondes, le produit se solidifie pour former un hydrogel souple. Trois mois après l'insertion de l'hydrogel, celui-ci commence à se liquéfier par hydrolyse pour être complètement éliminé dans les urines dans les mois suivants. Après 6 mois, il n'y a généralement plus de trace de l'hydrogel.

Figure 1 Positionnement de l'aiguille pour l'injection de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}



Source : Augmenix Inc., 2017 (Système SpaceOAR®. Mode d'emploi).

Figure 2 Formation de l'hydrogel entre la prostate et la paroi rectale antérieure



Source : Augmenix Inc., 2017. (Système SpaceOAR®. Mode d'emploi).

1.3. Les risques associés selon le fabricant

L'utilisation du système SpaceOAR^{MD} peut être associée aux complications suivantes, mais sans y être limitée : douleur associée à l'injection de l'hydrogel; douleur ou gêne liée à l'hydrogel; pénétration de l'aiguille dans la vessie, la prostate, la paroi rectale, le rectum ou l'urètre; injection de l'hydrogel dans la vessie, la prostate, la paroi rectale, le rectum ou l'urètre; réactions inflammatoires locales; infection; injection intravasculaire d'air, de liquide ou d'hydrogel; rétention urinaire; lésions, ulcères ou nécrose de la muqueuse rectale; saignements; constipation et besoins impérieux de défécation [Augmenix Inc., 2017].

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Question décisionnelle

Devrait-on recommander l'utilisation du système d'hydrogel SpaceOAR^{MD} pour les patients atteints d'un cancer de la prostate qui doivent subir une radiothérapie prostatique dans les établissements de santé québécois?

2.2. Questions d'évaluation

Pour répondre à la question décisionnelle, l'INESSS a évalué l'innocuité, l'efficacité et l'utilité cliniques et l'efficience du système d'hydrogel SpaceOAR^{MD}, de même que les aspects organisationnels. Les questions qui ont permis de répondre aux objectifs de cette évaluation sont présentées au tableau 1. Ces questions ont généralement été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS : la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs, les résultats d'intérêt (*outcomes*), le moment (*timing*) et le contexte d'intervention (*setting*).

Tableau 1 Questions d'évaluation

INNOCUITÉ	
Q1	L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} est-elle sécuritaire? Quels sont les effets indésirables liés à l'hydrogel et à la procédure d'implantation?
EFFICACITÉ ET UTILITÉ CLINIQUES DE L'INTERVENTION	
Q2	L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} diminue-t-elle la dose de radiation au rectum et aux autres organes à risque (vessie, urètre, bulbe pénien) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par la radiothérapie?
Q3	L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} diminue-t-elle la toxicité rectale et urinaire chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par la radiothérapie?
Q4	L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} permet-elle de préserver la qualité de vie (intestinale, urinaire, sexuelle) des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par la radiothérapie?
ASPECTS ORGANISATIONNELS LIÉS À L'INTERVENTION	
Q5	Quels sont les différents aspects organisationnels à considérer concernant l'utilisation de SpaceOAR ^{MD} dans les centres de radio-oncologie québécois (par exemple : équipement, formation, courbe d'apprentissage, coordination des procédures et des différents intervenants, délais d'intervention)?
CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'INTERVENTION	
Q6	L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} lors de la radiothérapie de la prostate constitue-t-elle une intervention efficiente?

2.3. Stratégie de repérage d'information scientifique

Une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée. La recherche et l'élaboration de stratégies de recherche de l'information ont été réalisées en collaboration avec un spécialiste de l'information scientifique (JC). Une recherche a été effectuée dans les bases de données bibliographiques MEDLINE (Ovid), Embase et EBM Reviews. Les mots clés et la stratégie de recherche qui ont été utilisés sont présentés dans l'[annexe A](#). La recherche s'est limitée aux articles publiés en français ou en anglais, mais n'a pas été limitée dans le temps.

D'autres sources de repérage de la littérature ont été consultées telles que les sites Web des agences, organismes, associations et institutions et les registres d'études cliniques en cours ([annexe A](#)). La base de données américaine MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*)⁷ de la Food and Drug Administration (FDA) concernant les incidents liés aux dispositifs médicaux a également été interrogée ainsi que les moteurs de recherche Google et Google Scholar. De plus, la bibliographie de toutes les publications retenues a été consultée afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Une mise à jour des stratégies de repérage de l'information scientifique a été effectuée périodiquement jusqu'au dépôt de la version préliminaire de l'avis.

2.4. Sélection des études

Les types de publications sélectionnées comprennent : les revues systématiques avec ou sans méta-analyses, les essais cliniques *randomisés* ou non, les études observationnelles prospectives et rétrospectives et les études de cas (seulement pour l'innocuité). Les revues narratives et les éditoriaux les plus pertinents ont été consultés pour la question des aspects organisationnels. Les résumés de conférence et les affiches ont été exclus.

Une première sélection sur la base du titre et du résumé des publications repérées par les stratégies de recherche a été effectuée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques (CG et VD). Une seconde sélection (basée sur une lecture approfondie des publications) a été effectuée par une professionnelle scientifique (CG) et vérifiée par une autre (VD). Les critères de sélection PICOTS présentés au [tableau B-1 \(annexe B\)](#) ont guidé la sélection. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus, sans l'intervention nécessaire d'une troisième personne. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté à l'[annexe C](#) de l'avis. Les raisons d'exclusion des études non retenues ont été documentées ([annexe D](#)).

⁷ Food and Drug Administration (FDA). *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) [site Web]. Disponible à : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/TextSearch.cfm>.

2.5. Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par une professionnelle scientifique (CG) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis. Les données extraites comprenaient les éléments suivants :

Études primaires :

- auteurs, année de publication, pays, plan, nombre de centres, nombre de participants, objectifs de l'étude;
- méthode de sélection des patients, critères d'inclusion et d'exclusion, période de recrutement;
- caractéristiques des patients et de la maladie : âge, stade et groupe de risque du cancer de la prostate, valeur de l'antigène prostatique spécifique (APS), score de Gleason, volume de la prostate, volume du rectum, cancer primaire, récidivant ou résiduel, traitements antérieurs et délai depuis le dernier traitement, prise d'une hormonothérapie;
- caractéristiques de l'intervention :
 - type d'anesthésie, quantités injectées (anesthésiant, solution saline pour hydrodissection, hydrogel) et voie d'administration, usage d'antibiotiques, temps d'exécution, nombre de jours précédant la radiothérapie, spécialité et expérience du clinicien;
 - radiothérapie externe et/ou curiethérapie (CuT) : type, application clinique, dose totale, nombre de fractions, fréquence et durée du traitement, type et nombre d'implants, utilisation de marqueurs fiduciaires et voie d'implantation, CTV (volume cible clinique), PTV (volume cible de planification), imagerie utilisée pour la planification de traitement;
- durée du suivi;
- conflits d'intérêts et sources de financement;
- résultats d'intérêt : [tableau B-1](#) ([annexe B](#)).

Lignes directrices et guides de pratique :

- les recommandations avec la méthode de gradation du niveau de preuve et de la force des recommandations, s'il y a lieu, seront présentées.

La vérification des données extraites a été accomplie par une deuxième professionnelle scientifique (VD). Les désaccords ont été réglés par consensus, sans l'intervention nécessaire d'une troisième personne.

2.6. Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

L'évaluation de la qualité des revues systématiques, des études primaires et des guides de pratique a été réalisée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques (CG, VD). Les outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont présentés au tableau 2. Les désaccords ont été réglés par consensus, sans l'intervention nécessaire d'une troisième personne. Concernant les études primaires, seules celles qui ont porté sur l'utilité clinique (toxicité, qualité de vie) de SpaceOAR^{MD} ont été évaluées.

Tableau 2 Outils d'évaluation de la qualité méthodologiques des publications

TYPE D'ÉTUDE	OUTIL D'ÉVALUATION	DESCRIPTION DE L'OUTIL	RÉFÉRENCE
Essai clinique <i>randomisé</i>	Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration	Risque de 5 biais évalué par résultat d'intérêt (<i>outcome</i>) selon l'échelle suivante : faible, certaine inquiétude, élevé	Sterne <i>et al.</i> , 2019
Études comparatives non <i>randomisées</i>	Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration	Risque de 7 biais évalué par résultat d'intérêt (<i>outcome</i>) selon l'échelle suivante : faible, moyen, sérieux, critique, aucune information	Sterne <i>et al.</i> , 2016
Études économiques	Grille de lecture critique de Drummond	Comporte 10 questions et sous-questions pour évaluer les forces et faiblesses de la méthodologie des évaluations économiques. Les questions se répondent par oui ou non afin d'évaluer qualitativement la qualité des études.	Drummond <i>et al.</i> , 1997
Revue systématique et revue rapide	R-AMSTAR	Comporte 11 questions, chacune évaluée par un score de 1 à 4	Kung <i>et al.</i> , 2010
Guides de pratique clinique	AGREE-II	Comporte 23 éléments, chacun évalué selon une échelle de 1 (fortement en désaccord) à 7 (fortement en accord)	Brouwers <i>et al.</i> , 2010

AGREE : *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*; CHEERS : *Consolidated health economic evaluation reporting standards*; R-AMSTAR : *Revised – Assessing methodological quality of systematic review*; RoB 2 : *Cochrane revised tool for assessing Risk of Bias in randomized trials* (version 2); ROBINS-I : *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*.

2.7. Méthodes d'analyse et de synthèse des données

Les données relatives aux questions d'évaluation ont été extraites des études sélectionnées, analysées et présentées en fonction des paramètres de résultats d'intérêt. Les preuves scientifiques sont résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique et les principaux résultats sont présentés sous la forme de tableaux. Les recommandations et les conclusions de rapports d'agences sont présentées sous la forme de synthèse narrative.

2.8. Processus d'appréciation de la preuve scientifique et formulation des recommandations

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique consiste à juger de la confiance que l'on a du lien possible entre une intervention et les résultats de recherche. Quatre critères permettent d'effectuer l'appréciation de la qualité de la preuve scientifique, soit la qualité méthodologique des études, la cohérence des résultats (fiabilité), l'impact clinique et organisationnel et la transférabilité des résultats [INESSS, 2017]. Un niveau de preuve scientifique global a ensuite été attribué aux énoncés (élevé, modéré, faible ou insuffisant). Un tableau synthèse de cet exercice d'appréciation est présenté à l'[annexe E](#). L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique et la formulation des constats et des recommandations ont été discutées par les membres du comité consultatif, composé de trois radio-oncologues, un urologue et un chirurgien colorectal, et par les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'INESSS, formé d'héματο-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens.

Le Cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux (CREDIS) a ensuite été utilisé pour aider à prendre une décision juste et raisonnable. À cette fin, les données collectées (scientifiques, expérientielles et contextuelles) ont été intégrées à une grille réflexive multicritère qui a été utilisée lors des discussions et des délibérations du Comité d'excellence clinique en services de santé (CEC – santé) concernant l'appréciation de l'ensemble de la preuve scientifique.

2.9. Gestion des conflits d'intérêts

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier ont fait appel à différentes modalités, conformément aux codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les membres des comités qui ont collaboré aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré les intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres, en plus de déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations déposées par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler les recommandations ont été structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents permettant d'objectiver les positions prises par les membres.

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques des études retenues

La stratégie de recherche de la littérature a permis de repérer 183 publications, dont 82 potentiellement pertinentes (diagramme de flux, [figure C-1](#), annexe C). Après une lecture approfondie, 51 publications ont été retenues ([tableau C-1](#), annexe C). Les raisons justifiant l'exclusion de 31 publications ont été consignées au [tableau D-1](#) (annexe D). Parmi les études retenues, on compte 1 essai clinique *randomisé* pivot de phase III (6 publications), 34 autres études primaires (études cliniques non *randomisées*, observationnelles, séries de cas, étude de cas; 42 publications), 3 études économiques, 1 rapport d'évaluation des technologies de la santé (CUSM), 1 consensus multidisciplinaire (Allemagne), 1 guide de pratique clinique (Cancer Care Ontario), 1 document de lignes directrices (NCCN), 2 rapports d'examen rapide publiés par des agences d'ETS (NICE, ACMTS) et 1 liste d'événements survenus lors de l'utilisation de SpaceOAR^{MD} recensés dans la banque MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la Food and Drug Administration (FDA). Finalement, une déclaration de consensus des radio-oncologues génito-urinaires du Canada (GUROC) a été ajoutée⁸.

Une description détaillée des études primaires qui ont porté sur l'efficacité clinique, l'utilité clinique et les effets indésirables de SpaceOAR^{MD} est présentée au [tableau F-1](#) (annexe F). Le type de résultats rapportés par chacune est listé au [tableau C-1](#) (annexe C).

3.1.1. Études portant sur l'utilité clinique de SpaceOAR^{MD} et évaluation du risque de biais

Un essai clinique *randomisé* (ECR) pivot multicentrique de phase III (avec SpaceOAR^{MD} contre sans SpaceOAR^{MD}) et sept études comparatives non *randomisées* ont porté sur l'utilité clinique de SpaceOAR^{MD}, c'est-à-dire la capacité à limiter la toxicité induite par la radiation et à réduire les effets sur la qualité de vie des patients. Les résultats de l'évaluation du risque de biais de ces études sont présentés à l'[annexe G](#). Pour l'ensemble des sept études non *randomisées*, le risque de biais a été jugé sérieux ([tableau G-1](#)). Pour l'ECR, le risque de biais dépendait du résultat présenté et de la publication ([tableau G-2](#)). Une description narrative des limites de cet ECR est présentée au [tableau G-3](#). Précisions notamment qu'après la fin de l'ECR (à 15 mois), la collecte des données s'est poursuivie jusqu'à 3 ans pour 63 % des patients de chacun des groupes *randomisés*. La participation des centres était optionnelle et très peu de détails sur les caractéristiques de ces patients sont disponibles. De plus, on ne sait pas si le masquage de l'affectation au groupe de *randomisation* a été maintenu pour les participants au suivi prolongé; cela pourrait avoir influé sur les résultats subjectifs comme ceux relatifs à la qualité de vie. Il y a également beaucoup d'incertitude quant au nombre de données manquantes (dénominateurs non fournis pour plusieurs résultats du suivi prolongé). Finalement, l'ECR est financé par le fabricant et deux des auteurs sont actionnaires la compagnie.

⁸ Cette publication n'est pas incluse dans le diagramme de flux ([annexe C](#)).

3.2. Intervention – taux de succès et effets indésirables

3.2.1. Succès et échec de l'implantation

Parmi 11 études qui ont rapporté des performances lors de l'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}, le taux de succès a été généralement élevé (tableau 3). L'ECR pivot a obtenu un taux de succès de 98,7 % et l'implantation a été très facile dans 69,4 % des cas [Mariados *et al.*, 2015]. Certaines études publiées avant ou après l'ECR pivot (2015) ont obtenu une moins bonne performance que ce dernier. Toutefois, le taux d'échec à l'implantation a toujours été sous la barre des 10 % et est généralement de 1 %.

Tableau 3 Succès et facilité d'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N	IMPLANTATION RÉUSSIE	FACILITÉ D'IMPLANTATION	
				FACILE	TRÈS FACILE
Morita <i>et al.</i> , 2020	C, R	100	96,0 %	nd	nd
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32	100 %	nd	nd
Chao <i>et al.</i> , 2019b	EC, P, phase II	31	100 %	nd	nd
King <i>et al.</i> , 2018	EF, P	6	100 %	nd	nd
Taggar <i>et al.</i> , 2018	C, R	79	93,7 %	nd	nd
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P, phase I/II	30	96,7 %	nd	nd
Wu <i>et al.</i> , 2018	C, R	18	100 %	nd	nd
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, phase III, M	149	98,7 %*	98,7 %	
				29,3 %*	69,4 %*
Uhl <i>et al.</i> , 2014; Song <i>et al.</i> , 2013	EC phase II, M	52	92,3 %	nd	nd
Eckert <i>et al.</i> , 2013	O, P	11	90,9 %	nd	nd
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	SC, P, M	29	100 %	98 %	

C : étude de cohorte; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; EF : étude de faisabilité; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; O : observationnel; P : prospectif; R : rétrospectif; SC : série de cas.

* Pieczonka et ses collaborateurs [2016].

Six essais cliniques et études observationnelles ont rapporté les incidents survenus lors de l'implantation de l'hydrogel qui ont mené à l'échec de l'intervention ([tableau H-1](#), annexe H). Il y a eu notamment certains problèmes avec l'étape d'hydrodissection lors de laquelle l'espace entre le fascia de Denonvilliers et la paroi rectale antérieure ne s'est pas ouvert [Morita *et al.*, 2020; Taggar *et al.*, 2018; Eckert *et al.*, 2013], probablement en raison des adhérences. On a aussi rapporté des cas où l'aiguille a pénétré la paroi rectale, nécessitant l'arrêt de l'intervention en raison des risques de contamination. L'hydrogel a aussi parfois été injecté directement dans la lumière rectale [Whalley *et al.*, 2016], dans la paroi rectale [Uhl *et al.*, 2014; Uhl *et al.*, 2013] ou au-delà de la prostate [Karsh *et al.*, 2018]. Les conséquences associées à certains de ces échecs d'implantation sont présentées dans la section suivante.

3.2.2. Effets indésirables liés à l'hydrogel ou à l'intervention

Dans l'ECR pivot, sur les 149 patients traités avec SpaceOAR^{MD}, 10 % ont rapporté des effets indésirables légers transitoires liés à l'intervention (inconfort périnéal, douleur et autres), mais aucun d'entre eux n'a retardé la radiothérapie [Pieczonka *et al.*, 2016; Mariados *et al.*, 2015]. La plupart de ces effets indésirables (liste d'EI disponible au tableau 4) n'ont pas exigé de médication. Toutefois, certains effets indésirables de grade 2 (symptômes légers du tractus urinaire inférieur, hypotension et douleur périnéale modérée) ont dû être traités avec des médicaments [Pieczonka *et al.*, 2016]. Dans cet ECR pivot, il n'y a eu aucune infection de l'implant ni aucune ulcération de la paroi rectale ou autre complication plus grave et il n'y a eu aucun effet indésirable attribué à l'hydrogel lui-même [Mariados *et al.*, 2015]. Bien qu'une infiltration de l'hydrogel dans la paroi rectale a été observée chez 9 patients (6,0 %), aucune corrélation n'a pu être établie entre celle-ci et la survenue d'effets indésirables liés à l'intervention ou d'une toxicité rectale [Fischer-Valuck *et al.*, 2017].

Douze autres études (cliniques, observationnelles, séries de cas et étude de cas) ont également rapporté des effets indésirables liés à l'hydrogel ou à l'intervention ou des effets survenus au cours de la période périopératoire (tableau 4). On compte parmi ces effets indésirables 2 cas d'ulcère rectal nécrotique de la paroi rectale [Iinuma *et al.*, 2019; Teh *et al.*, 2014] et une rectite de grade 1 attribuables à l'hydrogel [Uhl *et al.*, 2013], un abcès périprostatique [Hoe *et al.*, 2019], une infection du fascia rectal [Alongi *et al.*, 2013], une nécrose focale de la muqueuse rectale (*focal rectal mucosal necrosis*) [Uhl *et al.*, 2013], une perforation de la vessie [Uhl *et al.*, 2013], une rétention urinaire [Uhl *et al.*, 2013], un ténesme modéré [Whalley *et al.*, 2016], une douleur périnéale de grade 1 [Beydoun *et al.*, 2013], 3 cas d'inconfort modéré et 2 d'inconfort grave [Pryor *et al.*, 2019], des saignements rectaux de grade 1 [King *et al.*, 2018; Whalley *et al.*, 2016], une hématurie de grade 1 [King *et al.*, 2018], un besoin pressant d'aller à la selle après l'intervention [King *et al.*, 2018], une fréquence légèrement accrue des selles [Whalley *et al.*, 2016], de la constipation [Whalley *et al.*, 2016], des inconforts rectaux légers de grade 1 [Beydoun *et al.*, 2013] ou se manifestant directement après l'injection [Eckert *et al.*, 2013] et des inconforts légers liés à la sonde échographique endorectale ou à l'injection initiale de lidocaïne [Berlin *et al.*, 2017]. Ces effets indésirables se sont résolus dans les heures, jours ou semaines suivant leur apparition (à l'exception de l'ulcère rectal nécrotique de la paroi rectale qui s'est résorbé à 6 mois), sans entraîner de complication ou de séquelle à long terme.

Tableau 4 Patients qui ont eu un effet indésirable attribuable à l'hydrogel ou à l'intervention

ÉTUDE	PLAN	N*	EI LIÉ À		DESCRIPTION DES EFFETS INDÉSIRABLES
			HG	INTERVENTION	
Karsh <i>et al.</i> , 2018; Pieczonka <i>et al.</i> , 2016; Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149		x	10 % (EI légers transitoires) EI de grade 1 ne nécessitant aucun médicament (6,7 %) (1 cas de chaque effet) : hémospérme, pression ano-rectale, hématurie, douleur à la cuisse, inconfort en position assise, douleur périnéale, douleur rectale, saignements rectaux (attribués à un lavement préopératoire), constipation, flatulence EI de grade 2 traités avec des médicaments (3,3 %) : symptômes légers du tractus urinaire inférieur, hypotension, douleur périnéale modérée
Hoe <i>et al.</i> , 2019	Étude de cas	1	x		1 abcès périprostatique nécessitant un drainage percutané transpérinéal et une antibiothérapie de 5 semaines
Iinuma <i>et al.</i> , 2019	Étude de cas	1	x		1 ulcère rectal nécrotique de la paroi rectale avec pénétration rectale jusqu'à l'espace rétropéritonéal où l'hydrogel a été injecté – guérison spontanée confirmée 1 mois après le diagnostic†
Pryor <i>et al.</i> , 2019	EC, phase II, M	80	x		3 (3,8 %) inconforts modérés; 2 (2,5 %) inconforts graves
Schörghofer <i>et al.</i> , 2019a	C, R	139	x		Le jour suivant l'implantation : 2,16 % des patients avec un score de Vienne d'évaluation endoscopique (VRS) de 1 ou 2, c'est-à-dire révélant la présence soit de télangiectasies de grade 1 ou 2 ou de congestion de grade 2 ou 3
King <i>et al.</i> , 2018	EF, P	6		x	5 patients : saignement rectal de grade 1 (n = 2), hématurie de grade 1 (n = 2) et besoin pressant d'aller à la selle (grade 1) post-intervention; EI résolus dans les 24 à 48 heures
Berlin <i>et al.</i> , 2017	SC, R	5		x	Inconfort léger seulement lié à l'insertion de la sonde échographique transrectale et à l'injection initiale de lidocaïne
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P phase I/II	30		x	5 cas (symptômes rectaux légers) : ténésme modéré (n = 1), fréquence légèrement accrue des selles (<i>mild bowel frequency</i>) (n = 2), saignement rectal léger (n = 1), constipation (n = 1); tous étaient asymptomatiques au suivi 1 semaine après l'implantation; aucune complication postopératoire.
Teh <i>et al.</i> , 2014	Étude de cas	1	x		1 ulcère rectal nécrotique de la paroi rectale antérieure
Alongi <i>et al.</i> , 2013	EF, P, phase II	8		x	1 infection du fascia rectal résolue avec des antibiotiques

ÉTUDE	PLAN	N*	EI LIÉ À		DESCRIPTION DES EFFETS INDÉSIRABLES
			HG	INTERVENTION	
Uhl <i>et al.</i> , 2013	EC, M, phase II	52	x		1 rectite de grade 1
				x	3 cas : nécrose focale de la muqueuse rectale due à l'injection accidentelle d'hydrogel dans la paroi rectale, perforation de la vessie pendant l'injection avec fuite d'hydrogel dans la vessie et rétention urinaire; tous ces événements ont disparu sans autre séquelle. Ces événements se sont produits au début de l'étude et ont entraîné des modifications au protocole.
Beydoun <i>et al.</i> , 2013	SC	5		x	Inconfort rectal mineur de grade 1 (n = 2) et douleur périnéale de grade 1 (n = 1) constatés 0-1 jour après l'injection de l'hydrogel; EI résolu dans la semaine suivante
Eckert <i>et al.</i> , 2013	O, P	11		x	4 patients : léger inconfort immédiatement après l'injection qui a duré quelques jours

EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; EF : étude de faisabilité; EI : effet indésirable; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; n : nombre de patients; O : observationnel; P : prospectif; R : rétrospectif; SC : série de cas; VRS : Vienna Rectoscopy Score.

* Groupe SpaceOAR^{MD}

† Le patient sera traité par RT externe avec une dose de radiation moindre pour le rectum 3 mois après la guérison.

De plus, dans une étude de cohorte rétrospective [Wu *et al.*, 2018] où 18 patients ont reçu l'hydrogel SpaceOAR^{MD} au moment d'une surimpression par curiethérapie à haut débit de dose (après 5 semaines de radiothérapie externe), l'un d'entre eux a développé un abcès périnéal approximativement 1 mois après l'intervention, nécessitant un drainage et un traitement antibiotique. Le lien avec l'hydrogel ou la procédure d'implantation n'a pas été précisé dans la publication.

3.2.3. Autres événements et effets indésirables déclarés à la FDA

L'étude d'Aminsharifi et ses collaborateurs [2019] a répertorié dans la banque MAUDE de la FDA 25 événements ou effets indésirables concernant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}, survenus entre 2015 et mars 2019, et les a classés selon la gravité (tableau 5). Une intervention chirurgicale et une modification subséquente du traitement prévu ont été nécessaires chez 11 patients présentant des complications infectieuses (abcès, rectite), une fistule périrectale ou une hémorragie découlant de la procédure. Il y a aussi eu 2 complications menaçant la vie, dont une réaction anaphylactique grave et l'admission aux soins intensifs pour une urosepsis grave. Enfin, 2 décès consécutifs à la procédure ont été répertoriés, l'un dont la cause n'a pas été élucidée et l'autre ayant été attribué à une comorbidité.

En date du 20 janvier 2020, on trouvait dans la banque MAUDE 82 nouveaux rapports d'événements déclarés en sus de ceux déjà décrits par Aminsharifi et ses collaborateurs [2019]. Un résumé de chaque événement est présenté au [tableau H-2](#) (annexe H) et une description complète est disponible en cliquant sur le lien *Web*. Notamment, on compte parmi ces nouveaux événements des chocs anaphylactiques ou réactions allergiques (n = 4), des perforations de la paroi rectale (n = 3) et du côlon postérieurement à la mise en place de l'hydrogel (n = 1), des injections dans la veine iliaque interne (n = 5)⁹, des embolies pulmonaires (n = 6)¹⁰, des infections ou abcès (n = 11)¹¹, des fistules périrectales ou recto-urétrales (n = 9), une rectite exacerbée par l'HG (n = 1), des ulcères rectaux (n = 3), des saignements rectaux (n = 3), des cas d'injection d'hydrogel dans la paroi rectale (n = 4), de présence/infiltration constatée à l'IRM d'hydrogel dans la paroi rectale (n = 7), un ténesme pendant l'injection (n = 1), des cas d'injection entre la prostate et la graisse périrectale (n = 1), dans le muscle obturateur interne (n = 1) et dans la cavité entre la vessie et le rectum (n = 1), des cas d'injection directe ou de pénétration de l'aiguille dans la prostate (n = 5), de rétention urinaire (n = 4), d'obstruction urinaire (n = 1), d'excrétion de l'hydrogel par les urines (n = 2), des infections des voies urinaires (n = 4), de l'hémospérmié et de l'hématurie (n = 1), et de la douleur en allant à la selle (n = 1).

⁹ Dans un rapport d'événement datant de mars 2018, on a relevé 5 cas d'injections dans la veine iliaque interne par 5 cliniciens différents sur un total de 329 patients ayant reçu SpaceOAR^{MD} (fréquence de 1,5 %; [détails](#)).

¹⁰ Dans un rapport d'événement datant de mars 2018, 3 embolies pulmonaires ont été rapportées sur un total de 329 patients ayant reçu SpaceOAR^{MD} (fréquence de 0,9 %; [détails](#)).

¹¹ Dans un rapport d'événement datant de mars 2018, 5 cas d'infection ont été rapportés sur un total de 329 patients ayant reçu SpaceOAR^{MD} (fréquence de 1,5 %; [détails](#)); dans 4 cas sur 5, un placement incorrect de l'aiguille était en cause.

Comme le précisent Aminsharifi et ses collaborateurs [2019], les événements de la banque MAUDE dépendent d'une déclaration volontaire et comportent un risque de sous-déclaration. Le nombre de patients dénominateurs qui ont reçu SpaceOAR^{MD} n'est pas rapporté. De plus, la banque MAUDE fournit des données limitées sur l'expérience du médecin, le volume des cas traités avec SpaceOAR^{MD} et les caractéristiques des patients et de la maladie. Par conséquent, la cause exacte de la survenue d'un événement indésirable (chirurgical, installation, dispositif ou comorbidité) est difficile à déterminer.

Tableau 5 Événements rapportés dans la banque MAUDE répertoriés par Aminsharifi et ses collaborateurs [2019]

ÉTUDE	GRAVITÉ*	ANNÉE	ÉVÉNEMENT	N
Aminsharifi et al., 2019	I (léger)	2015/2017/2018	Injection intraveineuse – aucune séquelle (détails ; détails ; détails)	3
		2017	Ténésme avec de l'air dans la paroi rectale – aucune séquelle (détails)	1
		2018	Érosion de la paroi rectale – aucune séquelle (détails)	1
	II (modéré)	2018	Drainage purulent du périnée nécessitant des antibiotiques (détails)	1
		2018	Embolie pulmonaire diagnostiquée nécessitant un anticoagulant (détails ; détails)	4 [†]
	III (grave)	2016/2018/2019	Abcès périnéal nécessitant un drainage (détails ; détails ; détails)	3
		2016	Rectite nécessitant une colostomie (détails)	1
		2017 [‡] /2018/2019	Fistule recto-urétrale nécessitant une colostomie (détails [‡] ; détails ; détails ; détails)	4
		2018	Ulcère rectal et hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale (détails)	1
		2018	Fistule périrectale nécessitant une intervention chirurgicale – radiothérapie retardée (détails)	1
		2019	Infection des voies urinaires et abcès prostatique nécessitant un drainage (détails)	1
	IV (menace pour la vie)	2018	Abcès périnéal – mort consécutive à une cardiomyopathie alcoolique (détails)	1
		2018	Urosepsis grave – admission aux soins intensifs (détails)	1
		2018	Réaction anaphylactique grave (détails)	1
		2019	Étourdissements/nausées après la procédure conduisant à l'absence de réaction et à la mort (détails)	1

n : nombre de patients

* Classification par Aminsharifi et ses collaborateurs [2019]; niveau I : aucun danger pour le patient; niveau 2 : préjudice pour le patient nécessitant une intervention mineure et une déviation par rapport au plan initial mais sans changement dans le résultat; niveau 3 : préjudice pour le patient nécessitant une ou plusieurs interventions majeures/procédures et déviation du plan initial; niveau 4 : admission à l'unité de soins intensifs/décès.

† L'INESSS n'a pu retrouver que deux de ces prétendus événements dans la banque MAUDE.

‡ Selon l'INESSS, cet événement ne semble pas avoir nécessité une colostomie.

3.2.4. Taux global d'effets indésirables (de toutes causes)

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], les taux globaux d'effets indésirables (EI) et d'EI graves, c'est-à-dire pouvant être liés autant à l'hydrogel, à l'intervention ou à la radiothérapie, n'ont pas été significativement différents dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle après 15 mois de suivi (tableau 6). De plus, les proportions de patients qui ont eu besoin d'au moins un changement de médication pour atténuer les symptômes rectaux ou urinaires au cours des 6 premiers mois suivant l'intervention étaient de 56 % et 64 % pour les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement, sans différence significative ($p = 0,3102$) [Mariados *et al.*, 2015].

Tableau 6 Proportion de patients qui ont eu un effet indésirable en cours d'essai

ÉTUDE	PLAN	N*	OUTIL D'ÉVALUATION	SUIVI	TYPE D'EI	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149/73	CTCAE v4.0 du NCI	15 mois post-HG	Tous	96,6 %	100 %	n. s.
					EI graves	13,4 %	15,1 %	n. s.

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECR : essai clinique *randomisé*; EI : effet indésirable; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; NCI : National Cancer Institute; p : valeur de p.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

3.2.5. En résumé

Le taux de succès de l'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} est généralement de plus de 99,0 % et le taux d'échec, généralement inférieur à 1 %.

Dans l'ECR pivot de phase III, il n'y a eu aucun cas d'effet indésirable lié à l'hydrogel (sur 149 patients), mais des effets indésirables transitoires légers liés à l'intervention ont été rapportés chez 10 % des patients, dont 3,3 % de grade 2 nécessitant une médication.

Malgré ce profil d'innocuité initial encourageant, un certain nombre de complications graves et débilitantes associées à l'hydrogel et à l'intervention ont été signalées dans d'autres publications et dans la banque MAUDE de la FDA, notamment : le décès, l'embolie pulmonaire, le choc anaphylactique, la perforation rectale par l'hydrogel, l'abcès périprostatique ou périnéal, l'urosepsis grave avec admission aux soins intensifs, la rectite ou la fistule recto-urétrale ou périrectale nécessitant une colostomie. Certaines complications graves ont causé un retard dans l'administration de la radiothérapie.

Comme l'hydrogel SpaceOAR^{MD} représente une innovation relativement récente, la fréquence des complications rares mais graves est peu documentée.

3.3. Intervention – aspects techniques et organisationnels

3.3.1. Type d'anesthésie

L'injection de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} peut être réalisée sous anesthésie locale (éventuellement sédation supplémentaire), rachidienne (*spinal*) ou générale. Les procédures supplémentaires planifiées simultanément (curiethérapie, implantation de marqueurs fiduciaires, etc.) déterminent l'anesthésie sélectionnée [Muller *et al.*, 2016].

3.3.2. Durée de l'intervention

Peu d'études (4) ont rapporté le temps que nécessite l'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}. Ces études présentent des durées d'intervention qui varient selon la mesure prise (tableau 7). La durée totale de l'intervention serait comprise entre 15 et 25 minutes, comme celle rapportée par l'étude canadienne de Berlin et ses collaborateurs [2017]. Dans le cas d'une anesthésie locale, le patient est libéré dans l'heure qui suit la fin de l'intervention [King *et al.*, 2018]. D'autres ont également mentionné que la mise en place de l'hydrogel est réalisable immédiatement après la pose d'implants de curiethérapie au cours de la même intervention, alors que le patient est encore sous anesthésie générale, sans ajouter beaucoup de temps à l'intervention [Taggar *et al.*, 2018].

Tableau 7 Durée de l'intervention

ÉTUDE	PLAN	N	MESURE	DURÉE*
Morita <i>et al.</i> , 2020	C, R	96	Non précisée, mais incluant le temps de préparation de l'applicateur	Médiane : 4,1 minutes (de 3,1 à 12,5 minutes)
King <i>et al.</i> , 2018	EF, P	6	Durée totale de l'intervention	20-25 minutes par patient; tous ont eu leur congé 1 heure après la fin de l'intervention.
Berlin <i>et al.</i> , 2017	SC, R	5	Durée totale de l'intervention	Entre 15 et 25 minutes (en contexte canadien)
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	SC, P, M	29	De l'insertion de la sonde échographique jusqu'au retrait	16 ± 7,8 minutes*
			De l'insertion de l'aiguille jusqu'au retrait	6,31 ± 3,2 minutes*

C : étude de cohorte; EF : étude de faisabilité; M : multicentrique; n : nombre de patients; P : prospectif; R : rétrospectif; SC : série de cas.

* Moyenne ± écart-type.

3.3.3. Distance entre la prostate et le rectum créée par l'hydrogel, stabilité et absorption de l'hydrogel

Pour l'évaluation de la distance entre la prostate et le rectum créée par l'injection de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}, seules les études qui présentaient les mesures ou la différence pré/post-injection et qui ont précisé la quantité injectée ont été retenues, pour un total de 8 études (tableau 8). Lorsque mentionné, l'espace prostate-rectum créé par l'hydrogel était toujours statistiquement significatif. Les études variaient quant à la quantité d'hydrogel injectée (10 à 30 ml), le type d'imagerie utilisée pour effectuer la mesure (IRM, TDM, TDM+IRM, ETR) et l'endroit de la mesure (base, mi-hauteur ou apex de la prostate). La distance moyenne additionnelle créée par l'hydrogel entre le rectum et la mi-glande prostatique variait entre 8 et 14 mm (sans égard à la quantité d'HG injecté) ou entre 9,2 et 10,5 mm pour 10 ml d'hydrogel injectés. Quelques études ont fixé à 7,5 mm le seuil requis pour conclure à un succès fonctionnel, lequel a été atteint à 97 % et 100 % dans 2 études ayant injecté 10 ml d'hydrogel [Ruggieri *et al.*, 2015; Hatiboglu *et al.*, 2012].

La stabilité de l'hydrogel s'avère suffisante pour la durée d'un traitement standard de radiothérapie, l'hydrogel commençant à se dégrader aux alentours de 3 mois après l'injection. Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], le début de l'absorption de l'hydrogel a été évident à l'IRM 3 mois après l'injection (tableau 9). Chez les patients dont l'image avait été prise la semaine précédant la date des 3 mois, la distance prostate-rectum était de $10,9 \pm 5,8$ mm en moyenne ($\pm$ écart-type), comparativement à $6,8 \pm 5,4$ mm pour ceux dont l'image avait été prise la semaine suivant les 3 mois. Un essai clinique de phase II [Uhl *et al.*, 2014; Song *et al.*, 2013] et une série de cas prospective [Hatiboglu *et al.*, 2012] ont montré des résultats similaires (tableau 9).

Six mois après l'injection de l'hydrogel, la distance prostate-rectum était fortement diminuée dans l'essai clinique de phase II comme dans la série de cas [Uhl *et al.*, 2014; Hatiboglu *et al.*, 2012], et à 9 mois, celui-ci s'était résorbé dans 98 % des cas [Uhl *et al.*, 2014]. Dans l'ECR pivot, 12 mois après l'implantation, l'hydrogel s'était complètement résorbé chez 98 % des patients; seulement 2 % des patients présentaient de petits kystes restants dans les tissus péirectaux.

Tableau 8 Distance entre la prostate et le rectum avant et après l'injection de SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N	QNT D'HG (ML)	IMAGERIE	MESURE DE LA PROSTATE	DISTANCE PROSTATE-RECTUM (MM*)		
						PRÉ-HG	POST-HG	Δ
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P, phase I/II	30	10	TDM	Mi-glande	nd	nd	10,5 [‡]
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149	10	IRM	Mi-glande	1,6 ± 2,2 [†]	12,6 ± 3,9	nd
Ruggieri <i>et al.</i> , 2015	SC	11	10	TDM + IRM	Mi-glande	5,3 ± 1,8	14,5 ± 3,9	p = 0,000002 (≥ 7,5 : 100 %)
Song <i>et al.</i> , 2013	EC, phase II, M	48	10-30 [§]	TDM ± IRM	Base	9,8 ± 6,6	18,4 ± 7,2	p < 0,0001
					Mi-glande	5,8 ± 3,7	15,5 ± 5,8	p < 0,0001 (≥ 7,5 : 96 %)
					Apex	5,9 ± 3,0	12,6 ± 5,8	p < 0,0001
Beydoun <i>et al.</i> , 2013	SC	5	14,6*	ERT ou IRM	Moyenne (base, mi-glande, apex)	2,6 ± 1,5 (ERT)	15,1 ± 3,4 (IRM)	12,5 ± 4,5
Eckert <i>et al.</i> , 2013	O, P	10	11,7 ± 3,6*	IRM	Base	nd	nd	14 ± 4, p < 0,01
					Mi-glande	nd	nd	14 ± 4, p < 0,01
					Apex	nd	nd	9 ± 4, p < 0,01
					Moyenne	nd	nd	p < 0,01
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	SC, P, M	29	10	TDM ou IRM	Mi-glande	4,8 ± 2,4	14,7 ± 5,2	9,9 ± 5,9 (≥ 7,5 : 97 %)
Pinkawa <i>et al.</i> , 2011	SC	18	10 ou 15 [¶]	ETR	Base	5 ± 4	10 ± 4	p < 0,01
					Mi-glande	1 ± 1	9 ± 3	p < 0,01
					Apex	4 ± 2	11 ± 7	p < 0,01

Δ : écart; EC : étude clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; ETR : échographie transrectale; HG : hydrogel; IRM : imagerie par résonance magnétique; M : multicentrique; ml : millilitre; mm : millimètre; n : nombre de patients; nd : non disponible; O : observationnel; p : valeur de p; P : prospectif; qnt : quantité; SC : série de cas; TDM : tomodensitométrie.

Notes : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs. Le grisé indique les études qui ont injecté 10 ml d'hydrogel à tous les patients.

* Moyenne ± écart-type.

† Chez les 73 patients du groupe contrôle, la distance prostate-rectum était de 1,6 ± 12,0 mm.

‡ Inclut 1 patient chez qui l'hydrogel a été injecté dans la lumière rectale et dont la distance prostate-rectum était de 0 mm.

§ Limitée à 10 ml pour les 29 derniers patients.

¶ 15 ml pour le premier patient seulement.

Tableau 9 Stabilité et résorption complète de l'hydrogel

ÉTUDE	PLAN	N	QNT D'HG (ML)	MESURE DE LA PROSTATE	DISTANCE PROSTATE-RECTUM (MM*)			RÉSORPTION COMPLÈTE DE L'HG SELON L'IRM	
					POST-HG	3 MOIS	6 MOIS	9 MOIS	12 MOIS
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149	10	Mi-glande	12,6 ± 3,9	9,0 ± 5,9 1 sem. avant : 10,9 ± 5,8 1 sem. après : 6,8 ± 5,4	nd	nd	98 % (139/142)
Uhl <i>et al.</i> , 2014; Song <i>et al.</i> , 2013	EC, phase II, M	48	10-30	Mi-glande	15,5 ± 5,8 [†]	10,5 ± 5,3 [‡] p = 0,06 [§]	2,9 ± 4,2 [‡]	98 % (43/44) [¶]	nd
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	SC, P, M	29	10	Mi-glande	14,7 ± 5,2 Δ pré/post-HG : 9,9 ± 5,9	Δ pré/post-HG : 10,5 ± 4,3	Δ pré/post-HG : 1,7 ± 2,9	nd	nd

EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; HG : hydrogel; IRM : imagerie par résonance magnétique; M : multicentrique; ml : millilitre; mm : millimètre; n : nombre de patients; nd : non disponible; P : prospectif; p : valeur de p; qnt : quantité; SC : série de cas; sem. : semaine.

* Moyenne ± écart-type.

[†] Song et ses collaborateurs [2013].

[‡] Uhl et ses collaborateurs [2014].

[§] Comparée avec celle après l'injection de l'hydrogel [Song *et al.*, 2013].

[¶] Le patient chez qui l'hydrogel ne s'est pas complètement résorbé avait reçu 10 ml d'hydrogel [Song *et al.*, 2013].

3.3.4. Positionnement/symétrie de l'hydrogel et impact sur l'efficacité

Dans l'ECR pivot [Fischer-Valuck *et al.*, 2017], l'hydrogel a été placé symétriquement (± 1 cm de la mi-glande) chez 49 % des patients (tableau 10). Les autres patients (51 %) présentaient un certain degré d'asymétrie, avec seulement 1,3 % présentant une distribution latérale marquée (> 2 cm) de l'hydrogel [Fischer-Valuck *et al.*, 2017]. L'hydrogel était présent à l'apex et à la base de la prostate chez 32 % des patients et était absent à l'apex et/ou à la base chez 68 % des patients. Plus l'espaceur d'hydrogel était placé asymétriquement, moins la dose-volume rectale était réduite par la présence de celui-ci ([figure H-1](#), annexe H). Cependant, tous les cas sauf les plus asymétriques (1,3 %) ont présenté une réduction significative de la dose rectale (volume rectal recevant ≥ 50 Gy [V50] à ≥ 80 Gy [V80]; $p < 0,0001$; [figure H-1](#), annexe H).

Tableau 10 Positionnement symétrique de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N	SYMÉTRIE DE L'HYDROGEL		PATIENTS QUI ONT OBTENU UNE RÉDUCTION ≥ 25 % DU VOLUME RECTAL RECEVANT ≥ 70 GY†
			DISTRIBUTION SYMÉTRIQUE (± 1 CM)	DISTRIBUTION ASYMÉTRIQUE	
Fischer-Valuck <i>et al.</i> , 2017	ECR*, M	149	49 %	51 % ----- Asymétrie latérale marquée (≥ 2 cm) : 1,3 %	97,3 % ----- En cas de : symétrie : 100 % (73/73) certaine asymétrie (< 2 cm) : 96 % (71/74) asymétrie marquée (≥ 2 cm) : 50 % (1/2)

cm : centimètre; ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients.

Note : Selon une évaluation à l'IRM.

* Analyse secondaire.

† Résultat d'efficacité primaire de l'ECR (réduction ≥ 25 % du volume rectal recevant ≥ 70 Gy).

3.3.5. Courbe d'apprentissage et milieu de soins

Quatre études ont évalué ou observé la présence d'une courbe d'apprentissage concernant le placement de l'espaceur d'hydrogel SpaceOAR^{MD} : une série de cas (n = 64), un essai clinique de phase II (n = 52), une étude de faisabilité prospective (n = 6) et une étude de cohorte rétrospective (n = 65 avec HG).

Une étude de série de 64 cas avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'expérience acquise dans le placement de SpaceOAR^{MD} sur les dimensions de l'hydrogel, la dose rectale et la toxicité aiguë [Pinkawa *et al.*, 2013b]. Cette étude a montré une amélioration de la symétrie latérale de l'hydrogel, une augmentation de l'espace périrectal, une meilleure dosimétrie rectale et une réduction de la toxicité aiguë liée au traitement chez les 32 derniers patients (G2) comparativement aux 32 premiers (G1) (tableau 11).

Dans un essai clinique de phase II (n = 52), Song et ses collaborateurs [2013] ont observé que les médecins devenaient habituellement plus compétents après 4 à 5 interventions, à l'exception de ceux qui avaient de l'expérience en curiethérapie, pour lesquels le temps de compétence semblait être plus court.

Dans une étude de faisabilité prospective (n = 6), King et ses collaborateurs [2018] affirment avoir observé une courbe d'apprentissage en ce qui a trait au placement de l'espaceur SpaceOAR^{MD}. Bien que chez les 2 premiers patients, l'hydrogel ait été placé avec un certain degré d'asymétrie, le placement chez les patients suivants est devenu de plus en plus symétrique.

Dans l'étude de cohorte rétrospective de Te Velde et ses collaborateurs [2017], l'insertion de 65 espaceurs d'hydrogel par 5 urologues répartis dans 3 centres régionaux a permis de montrer la faisabilité d'un programme d'implantation de SpaceOAR^{MD} dans un centre régional de cancérologie où le volume de patients par urologue est faible (en moyenne moins d'une intervention par urologue par mois). La mise en place de la sonde échographique et de l'appui/stabilisateur nécessite un certain degré d'entraînement pour assurer un positionnement approprié du patient et une image adéquate. L'injection de l'hydrogel juste derrière le fascia de Denonvilliers et l'évitement de la paroi rectale sont importants pour minimiser le risque de dommages ou d'érosion de la paroi rectale.

L'angle et la direction de l'entrée de l'aiguille, en évitant le rectum, nécessitent également un apprentissage et de la pratique. Bien que cela ne soit pas essentiel, l'urologue ou le radio-oncologue ayant de l'expérience en curiethérapie trouvera l'apprentissage de la procédure plus facile grâce à l'insertion transpérinéale de nombreuses aiguilles dans la prostate.

Tableau 11 Effet de l'expérience (courbe d'apprentissage) avec le placement de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} sur les résultats cliniques

ÉTUDE	PLAN	N	PARAMÈTRES ÉVALUÉS*	PREMIERS PATIENTS (N = 32)	DERNIERS PATIENTS (N = 32)	p
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013b	SC	64	Volume de l'HG*	10,4 (2,0) cm ³	10,7 (1,6) cm ³	n. s.
			Dimension de l'HG - axe-X base/milieu/apex*	2,5 (1,5) cm	3,1 (0,8) cm	n. s.
				3,3 (0,9) cm	3,4 (0,5) cm	n. s.
				2,4 (1,1) cm	2,6 (0,9) cm	n. s.
			Dimension de l'HG - axe-Y base/milieu/apex*	0,8 (0,5) cm	1,3 (0,4) cm	< 0,01
				1,1 (0,4) cm	1,5 (1,4) cm	n. s.
				0,8 (0,4) cm	1,2 (1,3) cm	n. s.
			Dimension de l'HG - axe-Z*	4,0 (0,9) cm	4,3 (0,7) cm	n. s.
			Volume rectal entièrement exclu du PTV	31 %	56 %	0,04
			Volume de chevauchement rectum-PTV > 0,6 cm ³	19 %	3 %	0,04
			V60 rectal*	16 %	10 %	< 0,01
			V70 rectal*	6 %	2 %	< 0,01
			Dose maximale à 2 % du volume rectal*	71,3 Gy	67,0 Gy	< 0,01

cm : centimètre; cm³ : centimètre cube; G1 : groupe 1; G2 : groupe 2; HG : hydrogel; n. s. : non significatif; NTCP : probabilité de complications des tissus sains; p : valeur de p; PTV : volume cible de planification; RT : radiothérapie; SC : série de cas; Vx : volume rectal recevant ≥ x Gy.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Moyenne (écart-type).

3.3.6. Planification du traitement de radiothérapie post-implantation de l'hydrogel

3.3.6.1. Moment idéal pour procéder à la planification du traitement après l'implantation

Pour des considérations pratiques, l'imagerie de planification du traitement de radiothérapie peut paraître optimale lorsqu'elle est réalisée peu de temps après l'injection de l'hydrogel, réduisant ainsi le nombre de rendez-vous pour le patient. Par contre, une étude a évalué la différence réelle entre l'imagerie précoce et l'imagerie tardive pour les dimensions de l'espaceur et le plan de traitement [Pinkawa *et al.*, 2013a]. Les auteurs ont comparé chez 3 patients une planification par TDM effectuée 1 heure après l'injection et une autre de 1 à 2 semaines après l'injection. Les auteurs ont jugé que les conclusions étaient évidentes après seulement 3 patients, mettant fin à la recherche.

Ils ont rapporté que la planification du traitement basée sur l'imagerie peu de temps (1 h) après l'injection d'hydrogel surestime le volume réel d'hydrogel en raison de la solution saline non encore absorbée et des bulles d'air (tableau 12). Par conséquent, elle ne peut être recommandée dans la routine clinique. Sur la base des résultats d'une étude préalable [Pinkawa *et al.*, 2013c], Pinkawa et ses collaborateurs [2013a] recommandent une période de 3 à 5 jours après l'injection pour effectuer l'imagerie de planification définitive. Cependant, selon un expert consulté, cela ne devrait pas représenter un enjeu pour la radiothérapie externe puisqu'un délai d'environ 1 semaine est généralement appliqué entre la pose de marqueurs fiduciaires (grains d'or) et la planification de traitement.

Tableau 12 Comparaison des planifications de traitement effectuées 1 h ou 1-2 semaines après l'injection de l'hydrogel

ÉTUDE	PLAN	N	PARAMÈTRES	PLANIFICATION POST-HYDROGEL	
				1 H APRÈS L'INJECTION	1-2 SEM. APRÈS L'INJECTION
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013a	SC	3	Volume d'HG	30 cc	10 cc
			Distance entre la prostate et la paroi rectale	Base : 1,7 cm Milieu : 1,6 cm Apex : 1,5 cm	Base : 1,3 cm (↓ 24 %) Milieu : 1,2 cm (↓ 25 %) Apex : 0,8 cm (↓ 47 %)
			V75* V70* V60* V50*	0 % 0 % (0-0,1 %) 0,6 % (0,2-1,1 %) 10 % (5-13 %)	0,1 % (0-0,2 %) 1,2 % (0,6-2,2 %) 6 % (3-10 %) 20 % (10-32 %)

↓ : diminution; cc : centimètres cubes; cm : centimètres; H : heure; HG : hydrogel; N : nombre de patients; SC : série de cas; sem. : semaine; Vx : volume rectal recevant ≥ x Gy.

* Moyenne (étendue).

3.3.6.2. La nécessité d'une IRM

Comme il a été signalé dans certaines études, la délimitation de l'espaceur rectal est difficile en utilisant uniquement des images de TDM sur lesquelles l'hydrogel apparaît isodense [Paetkau *et al.*, 2019; Rohr *et al.*, 2019; King *et al.*, 2018; Wolf *et al.*, 2015; Van Gysen *et al.*, 2014; Beydoun *et al.*, 2013]. L'utilisation de l'IRM aiderait à différencier l'espaceur de la prostate, du rectum et des tissus mous environnants et faciliterait la délinéation des contours anatomiques par le radio-oncologue [Sheridan *et al.*, 2017;

Mok *et al.*, 2014]. Par conséquent, une approche avec plusieurs modes d'imagerie (y compris l'IRM) serait nécessaire pour obtenir un contour précis [Paetkau *et al.*, 2019; King *et al.*, 2018]. Dans l'ECR pivot comme dans plusieurs autres études incluses dans la présente évaluation, la planification de traitement a été effectuée par TDM et IRM (recalage multimodal) [Chao *et al.*, 2019b; Paetkau *et al.*, 2019; Pryor *et al.*, 2019; Schörghofer *et al.*, 2019a; Te Velde *et al.*, 2019; Vanneste *et al.*, 2019; Zelefsky *et al.*, 2019; King *et al.*, 2018; Berlin *et al.*, 2017; Pinkawa *et al.*, 2017b; Te Velde *et al.*, 2017; Whalley *et al.*, 2016; Mariados *et al.*, 2015; Wolf *et al.*, 2015; Alongi *et al.*, 2013; Beydoun *et al.*, 2013; Eckert *et al.*, 2013; Pinkawa *et al.*, 2011].

3.3.7. En résumé

L'injection de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} peut être réalisée sous anesthésie locale, rachidienne ou générale. La durée totale de l'intervention serait comprise entre 15 et 25 minutes. L'espace additionnel entre la prostate et le rectum créé par l'hydrogel varie entre 9,2 et 10,5 mm pour 10 ml d'hydrogel injectés. Le placement asymétrique latéral marqué (≥ 2 cm) de l'hydrogel survient rarement (1,3 % dans un essai clinique *randomisé*); pour ces patients, la réduction de la dose rectale de radiation peut être compromise.

Une courbe d'apprentissage a pu être démontrée dans une étude de série de cas ($n = 64$). L'expérience d'une trentaine d'insertions permettrait d'améliorer le placement et la symétrie de l'hydrogel, la planification de traitement et la toxicité liée au traitement. Selon les études, les cliniciens qui ont de l'expérience en curiethérapie pourraient être compétents plus rapidement.

3.4. Radiothérapie externe (autre que SABR) – système gastro-intestinal

Les résultats de la radiothérapie externe (autre que SABR) pour le système gastro-intestinal seront d'abord présentés. Suivront ensuite les résultats pour les systèmes urinaire ([section 3.5](#)) et reproducteur ([section 3.6](#)), puis pour la SABR ([section 3.7](#)) et la curiethérapie ([section 3.8](#)).

3.4.1. Caractéristiques des études

Quinze études ont évalué l'effet de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} sur la dosimétrie du rectum ou de la paroi rectale, la toxicité rectale et/ou la qualité de vie intestinale : un ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015], trois essais cliniques de phase I ou II [Chao *et al.*, 2019b; Whalley *et al.*, 2016; Song *et al.*, 2013], deux études avant-après [Vanneste *et al.*, 2019; Pinkawa *et al.*, 2018], une étude observationnelle prospective [Wolf *et al.*, 2015], trois études de cohortes prospectives [Pinkawa *et al.*, 2017a] et rétrospectives [Te Velde *et al.*, 2019; Pinkawa *et al.*, 2017b; Te Velde *et al.*, 2017] et cinq séries de cas

[Paetkau *et al.*, 2019; Berlin *et al.*, 2017; Hatiboglu *et al.*, 2012; Weber *et al.*, 2012; Pinkawa *et al.*, 2011]. La taille d'échantillon des études allait de 8 (série de cas) à 222 patients (ECR).

Les études ont porté sur des patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible, intermédiaire ou élevé. La plupart des patients ont été traités par RCMI ou par VMAT avec dose de 76 à 81 Gy administrée en fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fx) selon une approche guidée par l'image (GI)¹². Seulement 2 études canadiennes ont utilisé une radiothérapie hypofractionnée (RCMI-GI, 60 Gy, 3 Gy/fx); toutefois, ces séries de cas (n = 10 et n = 13) n'ont présenté que des résultats dosimétriques [Paetkau *et al.*, 2019; Berlin *et al.*, 2017].

3.4.2. Résultats dosimétriques au rectum ou à la paroi rectale

3.4.2.1. Généralités

La distance entre le rectum et la prostate créée par l'hydrogel SpaceOAR^{MD} a pour objectif de réduire le volume rectal recevant de hautes doses de radiation. Dans plusieurs études, le résultat d'intérêt principal (*primary outcome*) évalué est le volume rectal recevant ≥ 70 Gy (V70), notamment parce que la réduction du V70 est corrélée au risque de toxicité gastro-intestinale tardive [Michalski *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2002]. D'autres paramètres dosimétriques sont également utilisés pour mesurer la radiation au rectum, notamment : le volume rectal recevant ≥ 10 Gy (V10) jusqu'à ≥ 82 Gy (V82), la dose maximale reçue au rectum ($D_{\max}$), la dose maximale reçue par un volume rectal de 2 cc (D_{2cc}) et la dose maximale reçue par 1 % ($D_{1\%}$), 25 % ($D_{25\%}$) et 67 % ($D_{67\%}$) du rectum. Ces paramètres dosimétriques ont été comparés avant et après l'implantation de l'hydrogel (9 études) de même que chez des patients qui ont reçu l'hydrogel et d'autres qui ne l'ont pas reçu (groupe contrôle; 6 études).

Le radio-oncologue planifie le traitement de radiothérapie en fonction de certaines contraintes de doses aux organes à risque définies dans les guides de pratique. La fréquence du respect de ces contraintes de doses peut être comparée en l'absence et en présence de l'hydrogel.

Un modèle permet également de prédire l'impact de la distribution de dose sur les tissus sains environnants. La probabilité de complications des tissus sains (NTCP, *Normal Tissue Complication Probability*) comme le rectum peut ainsi être calculée avant et après l'implantation de l'hydrogel.

¹² Une étude n'a pas spécifié si la radiothérapie a été guidée par l'image [Hatiboglu *et al.*, 2012].

3.4.2.2. Dosimétrie pré/post-implantation de l'hydrogel

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], l'objectif primaire était d'évaluer, chez les patients randomisés dans le groupe SpaceOAR^{MD}, le volume rectal devant recevoir ≥ 70 Gy (V70) selon la planification de traitement effectuée avant et après l'implantation de l'hydrogel. Après l'implantation, il y a eu une réduction significative du V70, passant de 12,4 % à 3,3 % ($p < 0,0001$, tableau 13). Plus de 97,3 % des patients ont connu une baisse d'au moins 25 % du V70, atteignant ainsi le paramètre d'efficacité primaire de l'essai (tableau 13). Six autres études ont rapporté des réductions significatives du V70 rectal après l'implantation de SpaceOAR^{MD} et trois, une réduction ≥ 25 % du V70 chez plus de 93 % des patients (tableau 13). Dans un régime hypofractionné (60 Gy en 20 fx), l'équivalent isodose correspondant est le V55; une réduction de 25 % du volume de la paroi rectale qui reçoit ≥ 55 Gy a été rapportée chez 92 % des patients [Paetkau *et al.*, 2019].

La majorité des autres paramètres dosimétriques (V15 à V82, $D_{\max}$, D_{2cc} , $D_{1\%}$, $D_{25\%}$, $D_{67\%}$) utilisés pour mesurer la dose rectale avant et après l'implantation de l'hydrogel ont été significativement différents, en faveur de la planification de traitement effectuée après l'implantation de l'hydrogel (9 études; tableau 13). De plus, Chao et ses collaborateurs [2019b] (essai clinique de phase II) ont rapporté que 100 % des plans de traitement respectaient toutes les contraintes de dose rectale après l'implantation de SpaceOAR^{MD} contre 87 % avant l'implantation.

Tableau 13 Résultats dosimétriques au rectum (ou à la paroi rectale) avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE DE RT	DOSE PRESCRITE	PARAMÈTRES*	PRÉ-HG	POST-HG	p	RÉDUCTION RELATIVE	RÉDUCTION ≥ 25 %
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149	RCMI-GI	79,2 Gy (1,8 Gy/ fx)	V50 (%)	25,7 ± 11,1	12,2 ± 8,7	< 0,0001	52,3 %	97,3 %
					V60 (%)	18,4 ± 7,7	6,8 ± 5,5	< 0,0001	62,9 %	
					V70 (%)	12,4 ± 5,4	3,3 ± 3,2	< 0,0001	73,3 %	
					V80 (%)	4,6 ± 3,1	0,6 ± 0,9	< 0,0001	86,3 %	
Vanneste <i>et al.</i> , 2019	Étude avant-après	26	RCMI-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V40 (%) V75 (%)	53,4 [‡] 3,9 [‡]	47,6 [‡] 0,4 [‡]	0,036 < 0,001	nd	nd
Chao <i>et al.</i> , 2019b	EC, P Phase II	31	RCMI-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V50 (%)	33 ± 2,7	26,4 ± 2,9	< 0,001	20,1 %	93,5 %
					V60 (%)	20,9 ± 2,1	14,3 ± 2,1	< 0,001	31,6 %	
					V70 (%)	13,7 ± 1,6	8,0 ± 1,4	< 0,001	41,3 %	
					V75 (%) V78 (%)	8,6 ± 1,3 1,0 ± 0,4	4,6 ± 1,1 0,8 ± 0,3	< 0,001 0,55	47,1 % 15,9 %	
Pinkawa <i>et al.</i> , 2018	Étude avant-après	27 [†]	RCMI-GI et VMAT-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V50 (%)	27,3 ± 16,6	15,7 ± 12,8	< 0,01	nd	nd
					V60 (%)	19,7 ± 12,0	9,1 ± 8,2	< 0,01		
					V70 (%)	11,7 ± 7,8	3,6 ± 3,8	< 0,01		
					V76 (%) D _{max} (Gy)	2,2 ± 2,0 76,1 ± 1,2	0,4 ± 0,6 68,2 ± 8,6	< 0,01 < 0,01		
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P, phase I/II	30	RCMI-GI ou VMAT-GI	80 Gy (2 Gy/fx)	V30 (%)	49,4	42,7	< 0,01	nd	nd
					V40 (%)	32,0	22,9	< 0,01		
					V50 (%)	22,8	12,4	< 0,01		
					V60 (%)	17,2	7,3	< 0,01		
					V65 (%)	14,7	5,4	< 0,01		
					V70 (%)	12,3	3,7	< 0,01		
					V75 (%)	9,5	2,2	< 0,01		
					V80 (%)	5,3	0,8	< 0,01		
					V82 (%) D _{max} (Gy) D _{2cc} (Gy)	1,3 83 81	0,2 81 70	< 0,01 < 0,01 < 0,01		
Song <i>et al.</i> , 2013	EC phase II, M	45	RCMI-GI	78 Gy (1,8-2,0 Gy/ fx)	V10 (%)	81,5 ± 10,3	77,4 ± 11,4	0,02	95,7 %	95,7 % (IC 95 % : 85,2-99,5 %)
					V15 (%)	76,3 ± 10,6	69,9 ± 12,2	0,002		
					V25 (%)	60,8 ± 15,0	53,3 ± 19,9	0,001		
					V35 (%)	48,3 ± 17,5	39,6 ± 20,0	< 0,001		
					V45 (%)	36,3 ± 15,6	27,0 ± 17,8	< 0,001		
					V55 (%)	26,3 ± 11,8	16,4 ± 12,1	< 0,001		
					V65 (%)	17,9 ± 8,4	8,8 ± 7,0	< 0,001		
					V70 (%)	13,0 ± 6,2	5,1 ± 4,2	< 0,001		
					V75 (%)	5,5 ± 3,2	1,2 ± 1,3	< 0,001		

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE DE RT	DOSE PRESCRITE	PARAMÈTRES*	PRÉ-HG	POST-HG	p	RÉDUCTION RELATIVE	RÉDUCTION ≥ 25 %
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	SC, P, M	27	RCMI	78 Gy (2 Gy/fx)	V70 (%)	14,6 ± 7,11	5,8 ± 4,6	nd	60,6 %	96,3 %
Weber <i>et al.</i> , 2012	SC	8	RCMI-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V10 (%)	86,7 ± 15,5	88,2 ± 17,3	n. s.	nd	nd
					V60 (%)	24,8 ± 7,8	13,9 ± 10,0	0,012		
					V70 (%)	9,8 ± 5,4	5,3 ± 3,3	0,012		
					D1% (Gy)	75,9 ± 2,3	75,0 ± 1,9	n. s.		
					D25% (Gy)	58,2 ± 6,8	45,4 ± 8,7	< 0,05		
					D67% (Gy)	27,1 ± 12,6	24,7 ± 11,6	n. s.		
			VMAT-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V10 (%)	87,0 ± 14,8	85,9 ± 19,4	n. s.	nd	nd
					V60 (%)	17,9 ± 3,9	9,7 ± 5,7	0,003		
					V70 (%)	10,1 ± 3,0	3,9 ± 3,2	0,002		
					D1% (Gy)	78,1 ± 1,1	73,3 ± 4,7	< 0,05		
					D25% (Gy)	52,1 ± 5,3	44,3 ± 5,6	< 0,05		
Pinkawa <i>et al.</i> , 2011	SC	18	RCMI-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V50 (%)	40,8 ± 12,8	31,9 ± 13,8	< 0,01	22 %	nd
					V60 (%)	29,4 ± 10,6	19,1 ± 10,1	< 0,01	35 %	
					V70 (%)	17,2 ± 6,5	7,5 ± 5,2	< 0,01	56 %	
					V76 (%)	1,9 ± 2,2	0,2 ± 0,3	< 0,01	89 %	
			RC 3D-GI	78 Gy (2 Gy/fx)	V50 (%)	34,4 ± 15,1	24,2 ± 15,7	< 0,01	30 %	nd
					V60 (%)	22,2 ± 13,1	12,2 ± 13,1	< 0,01	45 %	
					V70 (%)	14,4 ± 11,2	6,1 ± 6,4	< 0,01	58 %	
					V76 (%)	6,4 ± 7,8	2,1 ± 3,8	< 0,01	67 %	
Paetkau <i>et al.</i> , 2019	SC, R	13	RCMI-GI	60 Gy (3 Gy/fx)	V37 _{paroi}	18,2 ± 10,3	10,3 ± 8,1	0,002	> 25 %	92 %
					V46 _{paroi}	11,0 ± 7,9	3,9 ± 4,9	0,002	> 25 %	
					V50 _{paroi}	8,5 ± 6,6	2,4 ± 3,6	0,002	> 25 %	
					V55 _{paroi}	5,4 ± 4,6	1,2 ± 2,0	0,002	> 25 %	
					V60 _{paroi}	1,1 ± 0,9	0,2 ± 0,4	0,002	> 25 %	
			VMAT-GI	60 Gy (3 Gy/fx)	V37 _{paroi}	21,6 ± 8,5	10,4 ± 7,9	0,002	> 25 %	92 %
					V46 _{paroi}	11,2 ± 6,5	3,4 ± 4,3	0,002	> 25 %	
					V50 _{paroi}	8,3 ± 5,4	2,2 ± 3,1	0,002	> 25 %	
					V55 _{paroi}	5,2 ± 4,0	1,1 ± 1,7	0,002	> 25 %	
					V60 _{paroi}	1,6 ± 1,7	0,3 ± 0,4	0,003	> 25 %	

D_{x%} : dose maximale reçue par x % du rectum; D_{2cc} : dose maximale reçue par 2 cc de volume rectal; D_{max} : dose maximale; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RC 3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle; RT : radiothérapie; SC : série de cas; Vx : volume rectal recevant ≥ x Gy; SC : série de cas; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Moyenne ± écart-type.

† Les mêmes 27 patients ont généré 54 plans pré-HG (27 RCMI et 27 VMAT) et 54 plans post-HG (27 RCMI et 27 VMAT); ‡ Volume ano-rectal médian.

3.4.2.3. Dosimétrie en présence ou non de SpaceOAR^{MD} (groupe contrôle)

L'ECR pivot ainsi que 5 autres études ont comparé les paramètres dosimétriques au rectum de patients qui ont reçu l'hydrogel à ceux de patients qui ne l'ont pas reçu (groupe contrôle). Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015] où les patients étaient répartis aléatoirement entre les deux groupes, le V70 a été significativement inférieur dans le groupe SpaceOAR^{MD} (3,3 % contre 11,7 %, $p < 0,0001$; tableau 14). Sans raison apparente, Hamstra et ses collaborateurs [2017] ont présenté un résultat légèrement différent, mais néanmoins significatif.

Dans l'ensemble des 6 études, tous les autres paramètres dosimétriques analysés ont également été significativement inférieurs dans le groupe SpaceOAR^{MD}, montrant une réduction de la dose rectale ou à la paroi rectale (tableau 14). De plus, dans l'ECR pivot, il y a eu 92 % contre 100 % des patients des groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement, chez qui l'ensemble des contraintes de dose rectale ont été respectées.

3.4.2.4. Probabilité de complications des tissus sains

Trois études ont comparé la probabilité de complications des tissus sains calculée à l'aide d'un modèle avant et après l'implantation de l'hydrogel (tableau 15). La NTCP a été significativement ou largement inférieure après l'implantation de l'hydrogel, et ce, autant pour la probabilité d'une toxicité rectale, anale ou d'un saignement rectal de grade ≥ 2 , d'une incontinence fécale, et d'une rectite grave, d'une nécrose ou d'une fistule.

Tableau 14 Résultats dosimétriques au rectum ou à la paroi rectale chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle)

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE RT	DOSE PRESCRITE (PAR FX)	PARAMÈTRES†	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149/73	RCMI-GI	79,2 Gy (1,8 Gy)	V70	3,3 %	11,7 %	< 0,0001
Hamstra <i>et al.</i> , 2017		nd/nd			V50	10 %	21 %	< 0,0001‡
					V55	8 %	18 %	< 0,0001
					V60	5 %	15 %	< 0,0001
					V65	4 %	13 %	< 0,0001
					V70	2 %	10 %	< 0,0001§
					V75	1 %	8 %	< 0,0001
V80	0 %	4 %	< 0,0001					
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b	C, R	54/60	RCMI-GI	HG : 76-78 Gy (2 Gy); CTRL : 76 Gy (2 Gy)	V70% V90%	20 % (18 %) 4 % (2 %)	32 % (31 %) 13 % (12 %)	< 0,01 < 0,01
Te Velde <i>et al.</i> , 2017	C, R, M	65/60	RCMI-GI	81 Gy (1,8 Gy)	V35 V40 V65 V75	37,0 % 25,9 % 5,2 % 2,1 %	42,3 % 33,3 % 12,6 % 7,4 %	0,001 < 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P phase I/II	30/110	RCMI-GI ou VMAT-GI	80 Gy (2 Gy)	V40 V65	22,9 % 5,3 %	32 % 13,5 %	< 0,01 < 0,01
Wolf <i>et al.</i> , 2015	O, P	30/19	RCMI-GI	75,85 Gy (1,85 Gy)	Surface rectale couverte par l'isodose 95 %	10,9 ± 8,8 cm ²	17,6 ± 8,3 cm ²	< 0,01
Berlin <i>et al.</i> , 2017	SC, R	5/5	RCMI-GI	60 Gy (3 Gy)	Dose moyenne à x % de la paroi rectale : 30 % 50 %	27,8 Gy 15,3 Gy	45,8 Gy 26,9 Gy	0,0001 0,0002

C : étude de cohorte; cm² : centimètre carré; CTRL : contrôle; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; GI : guidée par l'image; HG : hydrogel; Gy : Gray; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; O : observationnel; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; SC : série de cas; Vx : volume rectal recevant ≥ x Gy; Vx% : volume rectal couvert par l'isodose x %; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Moyenne ± écart-type (médiane).

‡ Réduction relative de 54 %.

§ Réduction relative de 79 %.

|| Réduction relative de 38 %.

Tableau 15 Probabilité de complications des tissus sains (rectum et anus) avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N	RT ET DOSE	COMPLICATIONS	NTCP (%*)		p
					PRÉ-HG	POST-HG	
Vanneste <i>et al.</i> , 2019	Étude avant-après	26	RCMI-GI 78 Gy (2 Gy/fx)	Toxicité rectale de grade 2	12 [†]	8,5 [†]	0,01
				Saignement rectal tardif de grade ≥ 2	10,1 (3,9-18,6) [†]	3,8 (0,1-11,8) [†]	0,01
				Toxicité anale de grade 2 (contrôle subjectif du sphincter)	13 [†]	11 [†]	0,01
Pinkawa <i>et al.</i> , 2018	Étude avant-après	27 [‡]	RCMI-GI et VMAT-GI 78 Gy (2 Gy/fx)	Saignement rectal de grade ≥ 2	4,9 ± 2,8	1,6 ± 1,8	< 0,01
				Rectite grave, nécrose, fistule	3,3 ± 2,5	1,2 ± 1,6	< 0,01
Pinkawa <i>et al.</i> , 2011	SC	18	RCMI-GI et RC 3D-GI 78 Gy (2 Gy/fx)	Rectite grave, nécrose, fistule	RCMI : 6,7 ± 2,8	RCMI : 3,1 ± 1,9	< 0,01
					RC 3D : 6,1 ± 5,0	RC 3D : 2,6 ± 3,1	< 0,01
				Saignement rectal de grade ≥ 2	RCMI : 5,1 ± 2,5	RCMI : 2,6 ± 1,9	< 0,01
					RC 3D : 4,7 ± 3,8	RC 3D : 2,1 ± 1,9	< 0,01

fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; NTCP : probabilité de complications des tissus sains; p : valeur de p; RC 3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; SC : série de cas; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Moyenne ± écart-type.

† Médiane (étendue).

‡ Les mêmes 27 patients ont généré 54 plans pré-HG (27 RCMI et 27 VMAT) et 54 plans post-HG (27 RCMI et 27 VMAT).

3.4.3. Toxicité rectale induite par la radiothérapie

3.4.3.1. Caractéristiques des études

Un ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015] et trois autres études (un essai clinique de phase I/II et deux études observationnelles) [Te Velde *et al.*, 2017; Whalley *et al.*, 2016; Wolf *et al.*, 2015] ont évalué l'effet de l'hydrogel sur la toxicité rectale aiguë et/ou tardive en contexte de RCMI-GI et de VMAT-GI normofractionnées. La majorité de ces études présentaient un risque élevé ou sérieux de biais pour ce résultat d'intérêt ([tableau G-4](#), annexe G). Les résultats de toxicité des études sans groupe contrôle ont été exclus de la présente analyse.

Dans l'ECR pivot, la toxicité rectale aiguë est définie comme étant celle qui survient dans les 3 mois suivant l'intervention (implantation ou non de l'HG). Tous les effets indésirables attribuables à la radiation ont été inclus dans l'analyse de la toxicité conformément à la version 4.0 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI), lorsqu'ils n'étaient pas attribués au régime alimentaire, à des médicaments ou à des antécédents médicaux [Mariados *et al.*, 2015]. Un comité indépendant, pour qui le résultat de la répartition aléatoire était masqué, a déterminé si chacun des effets indésirables rapportés dans l'essai était attribuable à la radiation.

Dans les autres études, la toxicité aiguë a été celle survenant jusqu'à 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie. Les critères modifiés du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ont été utilisés pour évaluer les effets indésirables liés à la radiation (toxicité) dans un essai clinique non *randomisé*. Toutes les autres études ont utilisé les critères CTCAE du NCI. Les échelles d'évaluation de la toxicité de la radiation sont présentées au [tableau I-1](#) (annexe I). Une toxicité de grade 2 est considérée comme modérée et cliniquement significative.

3.4.3.2. Toxicité rectale aiguë

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], la sévérité de la toxicité rectale aiguë (absente, grade 1, grade ≥ 2), survenue au cours de la radiothérapie et jusqu'à 3 mois post-intervention (implantation de l'HG ou non), a été similaire dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle ($p = 0,525$; tableau 16). Dans chacun des groupes, il n'y a eu qu'une faible proportion de patients qui ont développé une toxicité rectale aiguë de grade ≥ 2 (4,1 % et 4,2 %, respectivement; tableau 16) et de grade 3 (0 % et 1,4 %, respectivement).

De façon similaire, l'essai clinique de phase I-II [Whalley *et al.*, 2016] n'a pas rapporté de différence statistiquement significative de la proportion de patients qui ont connu une toxicité gastro-intestinale aiguë de grade 1 (43 % contre 51 %, $p > 0,05$) et de grade 2 (0 % et 4,5 %, $p > 0,05$) (tableau 16).

De même, une étude observationnelle prospective [Wolf *et al.*, 2015] n'a rapporté aucune différence significative concernant la fréquence de la toxicité rectale aiguë, 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie (SpaceOAR^{MD} [17 %] contre contrôle [9 %]; tableau 16).

Finalement, dans l'étude de cohorte rétrospective de Te Velde et ses collaborateurs [2017], il y a eu significativement moins de patients traités avec SpaceOAR^{MD} qui ont connu une diarrhée de grade 1 (légère) au cours de la radiothérapie par rapport aux patients traités sans SpaceOAR^{MD} (13,8 % contre 31,7 %, $p = 0,02$; tableau 16). Par contre, il n'y a pas eu d'ajustement du seuil de signification pour la multiplicité des tests. Pour ce qui est de l'incontinence fécale, de la rectite et des hémorroïdes, aucune différence significative n'a été rapportée entre les groupes, pendant la radiothérapie et 12 semaines après le traitement.

Aucune toxicité aiguë de grade ≥ 3 n'a eu lieu, à l'exception du cas rapporté dans l'ECR pivot.

Tableau 16 Proportion de patients qui ont développé ou non une toxicité rectale aiguë

ÉTUDE	PLAN	N*	RT ET DOSE	ÉCHELLE DE LA TOXICITÉ	SUIVI	GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	148/72	RCMI-GI 79,2 Gy (1,8 Gy/fx)	CTCAE v4.0 du NCI	3 mois post-HG	Grade 0 [†]	73,0 %	68,0 %	0,525
						Grade 1	23,0 %	27,8 %	
						Grade ≥ 2	4,1 %	4,2 %	
						Grade 2	4,1 %	2,8 %	nd
						Grade 3	0 %	1,4 %	nd
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P phase I/II	30/110	RCMI-GI ou VMAT-GI 80 Gy (2 Gy/fx)	Modified RTOG Radiation Toxicity Scale	3 mois post-RT	Gastro-intestinale G1	43,3 %	50,9 %	> 0,05
						Gastro-intestinale G2	0 %	4,5 %	> 0,05
Wolf <i>et al.</i> , 2015	O, P	30/19 [‡]	RCMI-GI 75,85 Gy (1,85 Gy/fx)	CTCAE v4.0 du NCI	3 mois post-RT	Grade 1 (↑ < 4 selles/ jour)	16,6 %	9 % [‡]	n. s.
Te Velde <i>et al.</i> , 2017	C, R, M	65/60	RCMI-GI 81 Gy (1,8 Gy/fx)	CTCAE	Durant la RT	Diarrhée G1	13,8 %	31,7 %	0,02
						Incontinence G1	3,1 %	3,3 %	1
						Rectite G1 Rectite G2	9,2 % 4,6 %	13,3 % 1,7 %	0,6 0,6
						Hémorroïdes G1 Hémorroïdes G2	23,1 % 4,6 %	20,0 % 3,3 %	0,8 1
					12 sem. post-RT	Diarrhée G1	4,6 %	5,0 %	1
						Incontinence G1	0 %	1,7 %	0,5
						Rectite G1	1,5 %	5,0 %	0,3
						Hémorroïdes G1	3,1 % [§]	11,7 % [§]	0,09

C : étude de cohorte; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; G1 : grade 1; G2 : grade 2;

GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; n. s. : non significatif; NCI : National Cancer Institute;

O : observationnel; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; RTOG : Radiation Oncology Therapy Group; sem. : semaine; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Absence de toxicité.

‡ Certaines données sont probablement manquantes puisque la proportion de 9 % dans le groupe contrôle ne concorde pas avec le dénominateur.

§ Tel qu'indiqué au tableau 3 de la publication de Te Velde et ses collaborateurs [2017]; bien que les conclusions des auteurs mentionnent que les hémorroïdes tendent à être plus fréquentes dans le groupe SpaceOAR^{MD} que dans le groupe contrôle, l'inversion des proportions ne serait pas compatible avec les dénominateurs de chacun des groupes.

3.4.3.3. Toxicité rectale tardive

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], une toxicité rectale tardive (survenue entre 3 et 15 mois après l'implantation) a été observée chez 2,0 % des patients du groupe SpaceOAR^{MD} (1 saignement rectal de grade 1, 1 besoin pressant d'aller à la selle de grade 1 et 1 rectite de grade 1) et 7,0 % des patients du groupe contrôle (3 saignements rectaux de grade 1, 1 besoin pressant d'aller à la selle de grade 1 et 1 rectite de grade 3). La sévérité de la toxicité rectale tardive (absente, grade 1 et grade ≥ 2) a été statistiquement inférieure dans le groupe SpaceOAR^{MD} ($p = 0,044$ au test de Cochrane-Mantel-Hanszel; tableau 15) dans lequel aucun patient n'a présenté de toxicité de grade ≥ 2 . Notons toutefois que, si la comparaison avait plutôt porté sur la proportion de patients qui ont connu une toxicité tardive de grade ≥ 1 (2 % contre 7 %) ou de grade ≥ 2 (0 % contre 1,4 %), la différence entre les deux groupes aurait été non significative ($p = 0,1159$ et $p = 0,3242$ au test exact de Fisher, respectivement; calculés par l'INESSS à l'aide du logiciel SAS, version 9.4). Pour la toxicité rectale tardive à 15 mois, le risque de biais dans la sélection du résultat rapporté par cet essai [Mariados *et al.*, 2015] est jugé élevé ([tableau G-2](#), annexe G).

Cependant, un suivi prolongé réalisé chez 63 % des participants à l'ECR pivot a permis une analyse de l'incidence cumulative à 3 ans de la toxicité rectale tardive (grade ≥ 1) [Hamstra *et al.*, 2017]. Celle-ci a été réduite de plus de 75 % dans le groupe SpaceOAR^{MD} par rapport au groupe contrôle (2 % contre 9 %; RRI = 0,24 [IC 95 % : de 0,06 à 0,97], $p < 0,03$). De plus, aucune toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 n'a été observée dans le groupe SpaceOAR^{MD}, alors que l'incidence cumulative à 3 ans a été de 6 % (IC 95 % : de 2 % à 17 %) dans le groupe contrôle ($p < 0,015$; tableau 17). Un cas de toxicité rectale de grade 3 s'est développé dans le groupe contrôle. Selon les auteurs, le nombre de patients à traiter (NNT) pour éviter 1 cas de toxicité gastro-intestinale de grade ≥ 1 et de grade ≥ 2 cumulé à 3 ans serait de 14,3 et de 16,7 respectivement.

De même, une étude de cohorte rétrospective [Te Velde *et al.*, 2019] a observé une incidence cumulative à 3 ans de la rectite de grade 2 statistiquement inférieure chez les patients ayant reçu SpaceOAR^{MD} par rapport aux patients d'un groupe contrôle (0 % contre 7,1 %; $p = 0,043$; tableau 17). Il n'y avait aucune différence en ce qui concerne les incidences cumulatives de l'incontinence fécale et des hémorroïdes. Les auteurs ont aussi rapporté la proportion de patients qui présentaient de la diarrhée, de l'incontinence, une rectite ou des hémorroïdes à 3 ans. Bien que les incidences de la diarrhée et de la rectite à 3 ans étaient inférieures dans le groupe SpaceOAR^{MD}, les différences n'étaient pas statistiquement significatives ([tableau H-3](#), annexe H).

Finalement, un essai clinique de phase I-II [Whalley *et al.*, 2016] a montré une proportion significativement plus faible de patients ayant développé une toxicité gastro-intestinale tardive de grade 1 dans le groupe SpaceOAR^{MD} par rapport au groupe contrôle (16,6 % contre 41,8 %, $p = 0,04$; tableau 17). Par contre, la toxicité gastro-intestinale tardive de grade 2 est demeurée faible et similaire dans les deux groupes (3,3 % et 3,6 %).

Tableau 17 Proportion de patients qui ont développé ou non une toxicité rectale tardive

ÉTUDE	PLAN	N*	RT ET DOSE	SUIVI	GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	148/71	RCMI-GI 79,2 Gy (1,8 Gy/fx)	15 mois post-HG	Grade 0	98,0 %	93,0 %	p = 0,044 (Cochrane-Mantel-Haenszel)
					Grade 1	2,0 %	5,6 %	
					Grade ≥ 2	0 %	1,4 %	
					Grade 2	0 %	0 %	nd
					Grade 3	0 %	1,4 %	nd
Hamstra <i>et al.</i> , 2017		149/72 [†]		Incidence cumulative à 3 ans post-HG	Grade ≥ 1	2 % (IC 95 % : 1-6 %)	9 % (IC 95 % : 4-20 %)	RRI = 0,24 (IC 95 % : 0,06-0,97) Test log-rank p < 0,03
					Grade ≥ 2	0 %	6 % (IC 95 % : 2-17 %)	RRI = nd Test log-rank p < 0,015
Te Velde <i>et al.</i> , 2019	C, R, M	65/56	RCMI-GI 81 Gy (1,8 Gy/fx)	Incidence cumulative à 3 ans post-RT	Diarrhée G1	6,2 %	21,4 %	p = 0,016 p = 1,0
					Diarrhée G2	1,5 %	0 %	
					Incontinence G1	1,5 %	3,6 %	p = 0,6
					Rectite G1-G2	9,2 %	26,7 %	p = 0,015 p = 0,120 p = 0,043
					Rectite G1 Rectite G2	9,2 % 0 %	19,6 % 7,1 %	
					Hémorroïdes G1	16,9 %	12,5 %	p = 0,611 p = 1,0
					Hémorroïdes G2	1,5 %	1,8 %	
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P phase I/II	30/110	RCMI-GI ou VMAT-GI 80 Gy (2 Gy/fx)	28 mois (HG) ou 26 mois (CTRL) après l'arrêt de la RT [‡]	Gastro-intestinale G1	16,6 %	41,8 %	p = 0,04
					Gastro-intestinale G2	3,3 %	3,6 %	p > 0,05

C : étude de cohorte; CTRL : contrôle; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; G1 : grade 1; G2 : grade 2; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; IC : intervalle de confiance; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RRI : rapport de risques instantanés; RT : radiothérapie; s. o. : sans objet; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] Au-delà de 15 mois, seulement 63 % des patients des groupes SpaceOAR^{MD} (n = 94) et contrôle (n = 46) ont participé à un suivi prolongé.

[‡] Suivi médian (étendue) de 28 mois (de 24 à 38 mois) et 26 mois (de 18 à 40 mois) pour les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement.

3.4.4. Effets indésirables rectaux ou procéduraux

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], le paramètre de résultat principal concernant l'innocuité a été la proportion de patients qui ont développé un effet indésirable rectal ou procédural de grade ≥ 1 dans les 6 premiers mois suivant l'intervention (implantation ou non de l'HG). Les effets indésirables rectaux pouvaient être liés autant à l'hydrogel, à l'intervention ou à la radiation et les effets indésirables procéduraux étaient de tout type. La proportion était similaire dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle (34,2 % contre 31,5 %, $p = 0,7$; tableau 18). De plus, il n'y a eu aucune perforation rectale, aucun saignement rectal grave, ni aucune infection rectale dans les deux groupes. Mis à part une réduction significative de la proportion de patients présentant une douleur rectale pendant la radiothérapie (SpaceOAR^{MD} : 2,7 %; contrôle : 11,1 %; $p = 0,022$; tableau 18), les différences concernant tous les autres effets indésirables rectaux rapportés dans la phase aiguë n'étaient pas statistiquement significatifs. Par ailleurs, on ne connaît pas le seuil de douleur rectale considéré pour l'analyse et aucun ajustement du seuil de signification statistique pour réduire le risque d'erreur de type I¹³ (faux positif) associé à la multiplicité des tests pour les différents effets indésirables n'a été appliqué. Finalement, le résultat secondaire de l'ECR¹⁴, à savoir la proportion de patients qui ont connu un effet indésirable rectal ou procédural de grade ≥ 2 à 6 mois post-intervention, n'a pas été rapporté. L'ensemble de ces éléments laisse croire à un risque élevé de biais dans la sélection du résultat rapporté (tableau G-2, annexe G).

Tableau 18 Proportion de patients qui ont connu un effet indésirable rectal ou procédural dans les 6 premiers mois suivant l'implantation de SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	TYPE D'EI ET GRADE	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149/73	6 mois post-HG	EI rectal ou procédural de grade ≥ 1 [†]	34,2 %	31,5 %	0,7
				Douleur rectale pendant la RT	2,7 %	11,1 %	0,022[‡]

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECR : essai clinique *randomisé*; EI : effet indésirable; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; NCI : National Cancer Institut; p : valeur de p; RT : radiothérapie.

Note : Les effets indésirables ont été évalués selon les CTCAE v4.0 du NCI.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] Paramètre de résultat principal concernant l'innocuité.

[‡] Ce résultat en caractères gras est statistiquement significatif au seuil de 0,05. Il n'y a pas eu d'ajustement du seuil de signification pour la multiplicité des tests pour les effets indésirables individuels.

¹³ Une erreur de type I survient dans un test d'hypothèse statistique lorsqu'une hypothèse nulle (absence de différence), qui est en réalité vraie, est rejetée par erreur. On appelle parfois ce type d'erreur un faux positif. Lorsque l'on multiplie les tests statistiques dans une même étude, il est préférable de réduire le seuil de signification de chaque test pour ne pas augmenter le risque de faux positifs.

¹⁴ D'après le protocole présenté dans « SpaceOAR System Pivotal Study », disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01538628?term=spaceoar&draw=2&rank=1>.

3.4.5. Nécessité d'intervention à la suite d'un effet indésirable intestinal

Une étude de cohorte prospective [Pinkawa *et al.*, 2017a] a évalué la proportion de patients chez qui une intervention (médication, endoscopie) a été réalisée à la suite de troubles intestinaux s'étant manifestés après la fin de la radiothérapie (suivi > 1,5 an). Seuls les patients qui n'avaient pas reçu SpaceOAR^{MD} se sont vu prescrire une médication (11 % contre 0 % pour SpaceOAR^{MD}, $p < 0,01$; tableau 19). Les interventions endoscopiques ont été pratiquées beaucoup plus souvent dans la cohorte de patients traités en l'absence d'hydrogel (19 % contre 3 %, $p < 0,01$). Une coagulation endoscopique a été réalisée chez 1 patient, lequel avait été traité sans hydrogel.

De plus, dans une étude de cohorte rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017b] visant à évaluer la qualité de vie de patients 5 ans après la radiothérapie, il y aurait eu numériquement moins de patients qui ont dû subir une intervention intestinale effractive parmi ceux qui avaient été traités avec SpaceOAR^{MD} par rapport à ceux qui avaient été traités sans hydrogel (tableau 19). Toutefois, aucune proportion n'est disponible et le nombre de patients disponibles pour cette analyse n'est pas rapporté. De plus, dans les deux études, l'étendue du suivi est large et non précisée pour chaque groupe de traitement.

Tableau 19 Nombre de patients qui ont eu besoin d'une intervention à la suite d'un effet indésirable

ÉTUDE	PLAN	N* (ANALYSE)	SUIVI MÉDIAN (ÉTENDUE)	TYPE D'INTERVENTION	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a n = 101/66*	C, P	nd/nd [†]	17 mois post-RT (12-24)	Médication prescrite pour troubles intestinaux après l'arrêt de la RT	0 %	11 % [‡]	0,01
				Endoscopie [§]	3 %	19 %	< 0,01
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b n = 54/60*	C, R	nd/nd	63 mois post-RT (55-70)	Intervention intestinale effractive	1 (polypectomie)	5	nd

ECR : essai clinique *randomisé*; C : étude de cohorte; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RT : radiothérapie.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] À 17 mois post-RT, il n'y a eu que 87 et 63 patients qui ont répondu au résultat principal (qualité de vie) dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement.

[‡] Médication prescrite : anti-inflammatoires (n = 3), laxatifs (n = 1), antidiarrhéiques (n = 2) et antibiotiques (n = 1).

[§] Autre que pour le dépistage du cancer.

^{||} 2 polypectomies, 2 sclérothérapies hémorroïdaires et 1 coagulation endoscopique d'un saignement rectal.

3.4.6. Qualité de vie intestinale

3.4.6.1. Description des études

Trois études ont évalué l'effet de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} sur la qualité de vie intestinale : un ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015] et deux études de cohortes prospective et rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017a; Pinkawa *et al.*, 2017b]. Le risque global de biais pour ce résultat d'intérêt est jugé élevé ou sérieux ([tableau G-5](#), annexe G).

Toutes les études retenues ont utilisé le questionnaire EPIC (*Expanded Prostate Cancer Index Composite*), un instrument de mesure validé pour évaluer la qualité de vie et les fonctions intestinale, urinaire, sexuelle et hormonale de même que le niveau de gêne lié à ces fonctions chez les patients atteints et traités pour un cancer de la prostate. Il contient 50 éléments développés à partir de ceux du questionnaire UCLA-PCI. Il permet d'obtenir des scores sur une échelle de 0 à 100 où un score élevé représente une meilleure qualité de vie [Wei *et al.*, 2000].

L'ECR pivot a présenté les changements au score sommaire de la qualité de vie intestinale, alors que les autres études ont présenté le score de la sous-échelle de la fonction intestinale et/ou celui de la sous-échelle de la gêne liée à la fonction intestinale. Un changement de 5 points au score de la qualité de vie intestinale est jugé comme une différence minimalement importante (DMI), un changement de 10 points (2xDMI), une différence modérée, et un changement de 20 points (4xDMI), une différence élevée.

3.4.6.2. Score sommaire

Dans l'ECR pivot, 3 mois après l'intervention (implantation ou non de l'HG), le score sommaire de qualité de vie intestinale avait diminué de façon similaire dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle (-7,5 contre -6,2 points; tableau 20), avec un retour à une qualité de vie près du niveau de base à 6 mois [Mariados *et al.*, 2015]. Cependant, une proportion appréciable de patients ont connu une baisse persistante de la qualité de vie par rapport aux valeurs initiales. À 15 mois, une proportion plus faible mais non significative de patients du groupe SpaceOAR^{MD} ont signalé une baisse modérée (≥ 10 points) de la qualité de vie intestinale par rapport à ceux du groupe contrôle (11,6 % et 21,4 %, respectivement; $p = 0,087$; tableau 20).

L'écart entre les deux groupes a augmenté au cours du suivi prolongé réalisé chez 63 % des patients de l'échantillon initial [Hamstra *et al.*, 2017], de sorte qu'à 3 ans, les patients traités avec SpaceOAR^{MD} étaient significativement moins susceptibles de présenter une baisse minimalement importante (≥ 5 points : 41 % contre 14 %) ou modérée (≥ 10 points : 21 % contre 5 %) de la qualité de vie intestinale (tableau 20). Par contre, selon un modèle linéaire mixte, il n'y a pas d'effet significatif de l'hydrogel sur la baisse modérée de qualité de vie de 3 à 36 mois ($p = 0,14$; tableau 20). Finalement, selon les auteurs, le nombre de patients à traiter (NNT) pour éviter 1 baisse minimalement importante de la qualité de vie intestinale à 3 ans (seuil de 5 points) était de 3,7, et de 6,3 pour une baisse modérée (seuil de 10 points).

3.4.6.3. Fonction intestinale (sous-échelle)

La sous-section du questionnaire EPIC qui traite de la fonction intestinale aborde la fréquence des selles, des besoins pressants d'aller à la selle, des incontinences fécales, des crampes abdominales, pelviennes ou rectales et des selles molles, sanguinolentes ou douloureuses.

Selon une étude de cohorte prospective [Pinkawa *et al.*, 2017a], au dernier jour de la radiothérapie et 2 mois après l'arrêt de celle-ci, le changement au score de la fonction intestinale était similaire chez les patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} et ceux qui ne l'ont pas reçu. Cependant, une différence significative a été observée à 17 mois, où moins de patients du groupe SpaceOAR^{MD} ont rapporté une baisse au moins modérée (≥ 10 points) ou élevée (≥ 20 points) du score de la fonction intestinale, correspondant à une détérioration de la qualité de vie (tableau 21).

Tableau 20 Changement au score sommaire initial de qualité de vie intestinale

ÉTUDE	PLAN	N* (ANALYSE)	SUIVI	CHANGEMENT AU SCORE (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)		
				NOMBRE DE POINTS DE BAISSSE (-) OU DE HAUSSE (+) DE LA QDV (MOYENNE) [†]	PATIENTS AVEC BAISSSE ≥ 5 POINTS (DMI)	PATIENTS AVEC BAISSSE ≥ 10 POINTS (2xDMI)
Mariados <i>et al.</i> , 2015 n = 149/73*	ECR, M	nd/nd	3 mois post-HG	-7,5 contre -6,2 $\Delta = 1,3$ n. s.	n. s.	n. s.
			6 mois	nd	nd	nd
			12 mois	nd	nd	nd
			15 mois	nd	nd	11,6 % contre 21,4 % p = 0,087
Hamstra <i>et al.</i> , 2017		94/46	3 ans	+0,5 contre -5,3 $\Delta = 5,8$ p < 0,05	14 % contre 41 % p = 0,002 RC = 0,28 (IC 95 % : de 0,13 à 0,63)	5 % contre 21 % p = 0,02 RC = 0,30 (IC 95 % : de 0,11 à 0,83)
			3 à 36 mois	s. o.	Modèle linéaire mixte [‡] p = 0,009	Modèle linéaire mixte [‡] p = 0,14

Δ : écart; DMI : différence minimalement importante; ECR : essai clinique *randomisé*; HG : hydrogel; IC : intervalle de confiance; M : multicentrique; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; p : valeur de p; QDV : qualité de vie; RC : rapport de cotes; s. o. : sans objet

Notes : Un changement de 5 points au score sommaire de qualité de vie intestinale correspond à une différence minimalement importante (DIM); un changement de 10 points, à 2 fois la différence minimalement importante (2xDIM). Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] Un score décroissant (-) correspond à une baisse de la qualité de vie et un score croissant (+), à une augmentation.

[‡] Modèle linéaire mixte avec effets fixes du groupe de *randomisation*, de la date de réponse au questionnaire et du résultat initial.

Tableau 21 Changement au score initial de la fonction intestinale de l'EPIC

ÉTUDE	PLAN	N* (AU SUIVI†)	SUIVI MÉDIAN (ÉTENDUE)	CHANGEMENT AU SCORE (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)		
				NOMBRE DE POINTS DE BAISSSE (-) OU DE HAUSSE (+) DE LA QDV (MOYENNE)‡	PATIENTS AVEC BAISSE ≥ 10 POINTS (2xDMI)	PATIENTS AVEC BAISSE ≥ 20 POINTS (4xDMI)
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a n = 101/66*	C, P	88/56	Dernier jour de la RT	-11 contre -14 n. s.	nd	nd
		84/61	2 mois (1-3)	-4 contre -5 n. s.	nd	nd
		87/63	17 mois (12-24)	0 contre -5 p < 0,01	11 % contre 29 % p < 0,01	1 % contre 7 % p = 0,04

C : étude de cohorte; DMI : différence minimalement importante; n : nombre de patients; nd : non disponible; n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; QDV : qualité de vie; RT : radiothérapie.

Notes : Un changement de 10 points correspond à 2 fois la différence minimalement importante (DIM) et un changement de 20 points, à 4 fois la DMI. Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† D'autres données pourraient être manquantes malgré le nombre de patients disponibles au suivi (% non plausible avec les chiffres fournis).

‡ Un score décroissant (-) correspond à une baisse de la qualité de vie et un score croissant (+), à une augmentation.

Parmi les éléments de la fonction intestinale pour lesquels une différence entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle a été rapportée, on compte le fait d'avoir des selles douloureuses au moins la moitié du temps [Hamstra *et al.*, 2017; Pinkawa *et al.*, 2017a; Mariados *et al.*, 2015]. Dans l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015], à 6 et 12 mois, il y aurait eu significativement plus de patients qui ont rapporté cet état parmi ceux qui n'ont pas reçu SpaceOAR^{MD} (5,6 % contre 0 % à 6 mois; 4,2 % contre 0 % à 12 mois; tableau 22). Par contre, l'effet de l'hydrogel sur la manifestation de cet état a été transitoire (p > 0,05 à 15 mois et 3 ans) et la possibilité d'une erreur de type I liée à l'absence de correction du seuil de signification pour la multiplicité des tests ne peut pas être écartée.

Un autre élément de la fonction intestinale pour lequel des études ont rapporté une différence entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle est le fait d'avoir des selles fréquentes (≥ 3 par jour; [tableau H-4](#), annexe H) [Hamstra *et al.*, 2017; Pinkawa *et al.*, 2017a]. Cependant, dans l'ECR pivot, l'écart entre les groupes était déjà significatif à la base [Hamstra *et al.*, 2017]. De plus, le même commentaire sur l'absence de correction du seuil de signification pour la multiplicité des tests s'applique ici.

Tableau 22 Proportion de patients qui ont des selles douloureuses au moins la moitié du temps

ÉTUDE	PLAN	N* (ANALYSE)	SUIVI	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Hamstra <i>et al.</i> , 2017; Mariados <i>et al.</i> , 2015 n = 149/73*	ECR, M	nd/nd	De base	1,4 %	0,0 %	n. s.
			3 mois	8,1 %	8,6 %	n. s.
			6 mois	0,0 %	5,6 %	< 0,05
			12 mois	0,0 %	4,2 %	< 0,05
			15 mois	1,4 %	1,4 %	n. s.
		94/46	3 ans	0,0 %	0,0 %	n. s.
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	C, P	101/66	De base	14 %	23 %	n. s.
		88/56	Dernier jour de RT	47 %	50 %	n. s.
		84/61	2 mois post-RT	24 %	23 %	n. s.
		87/63	17 mois post-RT	10 %	27 %	< 0,01

C : étude de cohorte; ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; RT : radiothérapie.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

3.4.6.4. Gêne liée à la fonction intestinale (sous-échelle)

La sous-section du questionnaire EPIC qui traite de la gêne liée à la fonction intestinale cherche à connaître à quel point le patient considère certains symptômes (besoin pressant d'aller à la selle, selles fréquentes, molles, sanguinolentes ou douloureuses, incontinence fécale, fonction intestinale globale) comme un problème important (aucun problème / très petit / petit / moyen / gros problème).

Deux études de cohortes prospective et rétrospective ont évalué l'effet de l'hydrogel sur la gêne liée à la fonction intestinale. Les patients de l'étude rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017b] semblent être un sous-groupe de patients de l'étude prospective [Pinkawa *et al.*, 2017a] avec un plus long suivi (5 ans). Une plus faible proportion de patients du groupe SpaceOAR^{MD} ont connu une baisse au moins modérée (≥ 10 points; 2xDMI) du score de la gêne intestinale, correspondant à une détérioration de la qualité de vie, 17 mois après la fin de la radiothérapie. Par contre, l'effet de l'hydrogel n'était plus significatif à 5 ans (tableau 23).

Tableau 23 Changement au score initial de la gêne liée à la fonction intestinale

ÉTUDE	PLAN	N* (AU SUIVI†)	SUIVI MÉDIAN (ÉTENDUE)	CHANGEMENT AU SCORE (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)		
				NOMBRE DE POINTS DE BAISSSE (-) OU DE HAUSSE (+) DE LA QDV (MOYENNE)‡	PATIENTS AVEC BAISSE ≥ 10 POINTS (2xDMI)	PATIENTS AVEC BAISSE ≥ 20 POINTS (4xDMI)
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a n = 101/66*	C, P	87/63	17 mois post-RT (12-24)	nd	15 % contre 31 % p = 0,02	3 % contre 16 % p = 0,04
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b n = 54/60*	C, R	47/38	17 mois (12-23)	+1 contre -7 p = 0,13	6 % contre 32 % p < 0,01	nd
		37/28	63 mois (55-70)	-1 contre -6 p = 0,99	5 % contre 14 % p = 0,2	nd

C : étude de cohorte; DMI : différence minimalement importante; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; P : prospectif; QDV : qualité de vie; R : rétrospectif.

Notes : Un changement de 10 points correspond à 2 fois la différence minimalement importante (DIM) et un changement de 20 points, à 4 fois la DMI. Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† D'autres données pourraient être manquantes malgré le nombre de patients disponibles au suivi (% non plausible avec les chiffres fournis).

‡ Un score décroissant (-) correspond à une baisse de la qualité de vie et un score croissant (+), à une augmentation.

3.4.7. En résumé

Dose de radiation au rectum et à la paroi rectale

L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} permet de réduire de façon statistiquement significative la dose de radiation à laquelle le rectum et la paroi rectale sont exposés lors d'un RCMI-GI ou d'une VMAT-GI normofractionnée (12 études) ou modérément hypofractionnée (1 étude). Notamment, l'hydrogel permet de réduire de façon cliniquement significative, soit de plus de 25 %, le volume rectal recevant au moins 70 Gy (V70) chez plus de 93 % des patients (97 % dans 1 ECR) traités par RCMI(-GI). L'hydrogel pourrait diminuer également et de manière statistiquement significative la probabilité de complications des tissus sains (NTCP) du rectum (calculée à partir d'un modèle lors de la planification de traitement).

Toxicité rectale radio-induite

La proportion de patients qui manifestent une toxicité rectale aiguë de grade ≥ 2 demeure faible (rare pour le grade 3) chez ceux traités par RCMI-GI ou VMAT-GI (76-81 Gy) normofractionnée, et ce, qu'ils aient reçu l'hydrogel ou non. L'hydrogel n'a pas d'effet significatif sur la fréquence ni sur la sévérité de la toxicité rectale aiguë (≤ 3 mois post-implantation; 3 études, dont 1 ECR).

L'utilisation de l'hydrogel diminue de manière statistiquement significative la sévérité de la toxicité rectale tardive (de 3 à 15 mois post-implantation) après une RCMI-GI normofractionnée (ECR; risque

élevé de biais dans la sélection du résultat rapporté). L'analyse secondaire d'un sous-groupe de patients ayant participé à cet ECR et ayant fait l'objet d'un suivi prolongé montre également que l'incidence cumulative à 3 ans de la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 a été réduite, passant de 6 % à 0 %; un seul cas de toxicité de grade 3 a été recensé. Le risque de biais de cette analyse soulève toutefois une certaine inquiétude. Néanmoins, une étude de cohorte rétrospective (risque sérieux de biais) rapporte également une plus faible incidence cumulative à 3 ans de la rectite de grade 1-2 (9 % contre 27 %) et de grade 2 (0 % contre 7 %) chez les patients ayant reçu l'hydrogel.

Effets indésirables rectaux et procéduraux

Dans un ECR de phase III, l'utilisation de SpaceOAR^{MD} (comparativement à un groupe contrôle) n'a pas modifié le taux d'effets indésirables rectaux (de toutes causes) ou procéduraux de grade ≥ 1 (34 % contre 32 %) survenus dans les 6 premiers mois de l'essai. Les taux d'effets indésirables rectaux ou procéduraux de grade ≥ 2 n'ont pas été rapportés (résultat secondaire manquant).

Qualité de vie intestinale

Globalement, l'hydrogel n'a pas d'effet sur la qualité de vie intestinale dans les 15 premiers mois suivant l'implantation (ECR). Par contre, l'analyse secondaire d'un sous-groupe de patients ayant participé au même ECR et ayant fait l'objet d'un suivi prolongé montre que ceux traités avec l'hydrogel sont significativement moins susceptibles de présenter une détérioration minimalement importante de la qualité de vie intestinale à 3 ans. Toutefois, ce résultat est jugé à risque élevé de biais.

3.5. Radiothérapie externe (autre que SABR) – système urinaire

3.5.1. Caractéristiques des études

Neuf études ont évalué l'effet de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} sur la dosimétrie de la vessie, la toxicité urinaire et/ou la qualité de vie urinaire : un ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015], un essai clinique de phase II [Song *et al.*, 2013], une étude avant-après [Pinkawa *et al.*, 2018], une étude observationnelle prospective [Wolf *et al.*, 2015], une étude de cohorte prospective [Pinkawa *et al.*, 2017a], une étude de cohorte rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017b] et trois séries de cas [Paetkau *et al.*, 2019; Weber *et al.*, 2012; Pinkawa *et al.*, 2011]. La taille d'échantillon des études allait de 8 (série de cas) à 222 patients (ECR).

Les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible, intermédiaire ou élevé ont été traités par RCMI-GI ou VMAT-GI, avec une dose de 76 Gy à 80 Gy administrée en fractionnement conventionnel (de 1,8 à 2 Gy par fx), ou avec une dose de 60 Gy modérément hypofractionnée (3 Gy par fx; 1 étude canadienne) [Paetkau *et al.*, 2019].

3.5.2. Résultats dosimétriques à la vessie

L'effet de l'hydrogel sur la dosimétrie de la vessie a été évalué en comparant divers paramètres de planification de traitement (dose-volume [Vx], D_{max} , $D_{x\%}$, NTCP) avant et après l'implantation de l'hydrogel (6 études) ou en comparant ces paramètres chez un groupe de patients qui a reçu l'hydrogel et un groupe contrôle qui ne la pas reçu (1 étude).

3.5.2.1. Dosimétrie pré/post-implantation de l'hydrogel

Dans 4 études (ECR, EC phase II, 2 séries de cas) sur 6, aucun des paramètres dosimétriques rapportés pour la vessie n'a différé de manière statistiquement significative avant et après l'implantation de l'hydrogel [Paetkau *et al.*, 2019; Mariados *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2013; Pinkawa *et al.*, 2011] (tableau 24).

En revanche, 2 petites études (avant-après et série de cas) portant sur la RCMI et la VMAT ont rapporté que l'injection de l'hydrogel peut augmenter quelque peu la dose de radiation à la vessie [Pinkawa *et al.*, 2018; Weber *et al.*, 2012] (tableau 24). Dans l'étude avant-après de Pinkawa et ses collaborateurs [2018], les paramètres dose-volume (V50, V60, V70 et V76) étaient statistiquement plus élevés après l'injection de l'hydrogel, très probablement en raison de volumes de vessie plus petits après l'injection. Cependant, aucun effet significatif sur la probabilité de complications des tissus sains à la vessie (contraction vésicale symptomatique et perte de volume vésical) n'a été rapporté (voir les faibles NTCP [Pinkawa *et al.*, 2018; Pinkawa *et al.*, 2011]; tableau 24). Quant aux auteurs de la série de cas [Weber *et al.*, 2012], ils mentionnent que l'augmentation des paramètres dose-volume observée à la vessie avec le déplacement antérieur de la prostate consécutif à l'implantation d'hydrogel n'est pas significative dans la majorité des cas et qu'il est peu probable que cela augmente la toxicité génito-urinaire.

Tableau 24 Résultats dosimétriques à la vessie et probabilité de complications à la vessie avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE DE RT	DOSE PRESCRITE (PAR FX)	PARAMÈTRE*	PRÉ-HG	POST-HG	p
Pinkawa <i>et al.</i> , 2018	Étude avant-après	27 [†]	RCMI-GI et VMAT-GI	78 Gy (2 Gy)	V50 (%) V60 (%) V70 (%) V76 (%) D _{max} (Gy) NTCP [‡] (%)	46,1 ± 22,2 36,2 ± 18,1 24,5 ± 12,7 13,6 ± 8,8 77,3 ± 3,5 0,0 ± 0,2	50,9 ± 27,4 40,1 ± 22,6 27,5 ± 16,4 15,9 ± 9,7 78,0 ± 1,1 0,1 ± 0,2	0,02 0,04 < 0,01 < 0,01 n. s. n. s.
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149	RCMI-GI	79,2 Gy (1,8 Gy)	V70 (%)	11,3	11,0	nd
Song <i>et al.</i> , 2013	EC phase II, M	45	RCMI-GI	78 Gy (1,8-2,0 Gy)	V70 (%)	14,0 ± 7,5	12,2 ± 9,2	0,24
Weber <i>et al.</i> , 2012	SC	8	RCMI-GI	78 Gy (2 Gy)	V10 (%) V60 (%) V70 (%) D _{1%} (Gy) D _{25%} (Gy) D _{67%} (Gy)	53,7 ± 32,3 13,6 ± 10,2 8,3 ± 6,9 75,4 ± 1,3 31,4 ± 24,4 10,7 ± 11,2	59,5 ± 28,0 18,4 ± 10,8 12,0 ± 6,9 78,0 ± 1,4 40,6 ± 22,7 12,8 ± 13,0	n. s. n. s. n. s. < 0,05 n. s. n. s.
			VMAT-GI	78 Gy (2 Gy)	V10 (%) V60 (%) V70 (%) D _{1%} (Gy) D _{25%} (Gy) D _{67%} (Gy)	53,9 ± 31,8 12,9 ± 8,3 7,9 ± 5,5 78,0 ± 1,4 32,3 ± 23,6 10,0 ± 9,2	58,6 ± 28,5 16,1 ± 8,9 10,2 ± 5,7 78,6 ± 1,5 38,3 ± 21,8 12,7 ± 11,0	n. s. < 0,05 < 0,05 n. s. < 0,05 n. s.
Pinkawa <i>et al.</i> , 2011	SC	18	RCMI-GI	78 Gy (2 Gy)	V50 (%) V76 (%) NTCP [‡] (%)	27,5 ± 13,2 10,4 ± 5,9 0,1 ± 0,2	32,2 ± 16,8 11,5 ± 6,7 0,1 ± 0,3	n. s. n. s. n. s.
			RC 3D-GI	78 Gy (2 Gy)	V50 (%) V76 (%) NTCP [‡] (%)	27,3 ± 15,3 5,2 ± 4,1 0,1 ± 0,2	31,7 ± 15,4 7,2 ± 5,7 0,1 ± 0,3	n. s. n. s. n. s.
Paetkau <i>et al.</i> , 2019	SC, R	13	RCMI-GI	60 Gy (3 Gy/fx)	V37 (%) V46 (%) V50 (%) V55 (%) V60 (%)	15,7 ± 7,6 10,1 ± 4,7 8,4 ± 3,9 6,3 ± 2,9 3,4 ± 1,3	16,0 ± 6,2 10,7 ± 4,6 8,8 ± 3,7 6,6 ± 2,8 3,6 ± 1,6	n. s.
			VMAT-GI	60 Gy (3 Gy/fx)	V37 (%) V46 (%) V50 (%) V55 (%) V60 (%)	14,5 ± 6,8 9,0 ± 3,9 7,3 ± 3,2 5,4 ± 2,4 3,1 ± 1,4	14,7 ± 5,6 9,4 ± 3,8 7,7 ± 3,2 5,9 ± 2,5 3,6 ± 1,6	n. s.

D_{x%} : dose maximale reçue par x % de la vessie; D_{max} : dose maximale; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; n. s. : non significatif; NTCP : probabilité de complications des tissus sains; p : valeur de p; R : rétrospectif; RC 3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; Vx : volume de la vessie recevant ≥ x Gy; SC : série de cas; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Moyenne ± écart-type.

† Les mêmes 27 patients ont généré 54 plans pré-HG (27 RCMI et 27 VMAT) et 54 plans post-HG (27 RCMI et 27 VMAT).

‡ Contraction vésicale symptomatique et perte de volume vésical.

3.5.2.2. Dosimétrie avec SpaceOAR^{MD} et sans hydrogel (groupe contrôle)

Une étude de cohorte rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017b] a évalué la couverture de la vessie par l'isodose 70 % et 90 % chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} comparativement à un groupe contrôle de patients traités par RCMI-GI sans hydrogel. Ces deux paramètres étaient semblables dans les deux groupes (tableau 25).

Tableau 25 Résultats dosimétriques à la vessie chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle)

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE RT	DOSE PRESCRITE (PAR FX)	PARAMÈTRES†	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b	C, R	54/60	RCMI-GI	HG : 76-78 Gy (2 Gy) CTRL : 76 Gy (2 Gy)	V _{70%} V _{90%}	28 % (24 %) 16 % (12 %)	27 % (25 %) 14 % (12 %)	n. s. n. s.

C : étude de cohorte; CTRL : contrôle; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; p : valeur de p; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; V_{x%} : volume de la vessie couvert par l'isodose x %.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Moyenne (médiane).

3.5.3. Toxicité urinaire induite par la radiothérapie

L'effet de l'hydrogel sur la toxicité urinaire aiguë ou tardive induite par la radiothérapie a été évalué dans 1 ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015] et 1 petite étude (n = 49) observationnelle prospective à risque élevé de biais [Wolf *et al.*, 2015]. Dans l'ECR, le risque de biais associé à ce résultat d'intérêt soulève une certaine inquiétude ou est élevé selon qu'il s'agit de l'analyse finale (15 mois) ou de celle du suivi prolongé (3 ans), respectivement ([tableau G-6](#), annexe G). Le risque de biais de l'étude observationnelle est jugé sérieux en raison du biais de confusion possible.

3.5.3.1. Toxicité urinaire aiguë

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], aucune différence concernant la sévérité de la toxicité urinaire aiguë (absente, grade 1, grade 2) n'a été observée entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle au cours des 3 premiers mois de l'essai (p = 0,488).

Dans une étude observationnelle prospective [Wolf *et al.*, 2015], le taux de toxicité génito-urinaire aiguë de grade 2 (besoin fréquent d'uriner [*urinary frequency*] et incontinence) était semblable chez les patients des groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie (36,6 % contre 28,5 %; tableau 26).

Tableau 26 Patients qui ont développé ou non une toxicité urinaire aiguë

ÉTUDE	PLAN	N*	RT ET DOSE	TYPE DE TOXICITÉ	GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	148/72	RCMI-GI 79,2 Gy (1,8 Gy/fx)	Aiguë (jusqu'à 3 mois post- HG)	Grade 0 [†]	9,5 %	9,7 %	0,488
					Grade 1	52,7 %	45,8 %	
					Grade 2	37,8 %	44,4 %	
Wolf <i>et al.</i> , 2015	O, P	30/19 [‡]	RCMI-GI 75,85 Gy (1,85 Gy/fx)	Aiguë (3 mois post- RT)	GU de grade 2 (fréquence urinaire et incontinence)	36,6 %	28,5 % [‡]	n. s.

ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; GI : guidée par l'image; GU : génito-urinaire; Gy : Gray; HG : hydrogel; M : multicentrique; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; O : observationnel; p : valeur de p; P : prospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie.

Note : La toxicité a été évaluée à l'aide des critères communs de toxicité des effets indésirables (CTCAE, version 4.0).

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Absence de toxicité urinaire.

‡ Certaines données sont probablement manquantes puisque la proportion de 28,5 % dans le groupe contrôle ne concorde pas avec le dénominateur.

3.5.3.2. Toxicité urinaire tardive

Dans l'ECR pivot [Mariados *et al.*, 2015], aucune différence concernant la sévérité de la toxicité urinaire tardive (survenue entre 3 et 15 mois) n'a été observée entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle (p = 0,622).

Un suivi prolongé de 63 % des participants à l'ECR pivot a permis une analyse de l'incidence cumulative à 3 ans de la toxicité urinaire tardive [Hamstra *et al.*, 2017]. Une plus faible incidence cumulative à 3 ans de l'incontinence urinaire de grade ≥ 1 a été observée dans le groupe SpaceOAR^{MD} par rapport au groupe contrôle (4 % contre 15 %; tableau 27). Par contre, en plus d'avoir peu de signification sur le plan clinique, la signification statistique de ce résultat est contradictoire, à savoir un rapport des risques instantanés (RRI) non significatif et un test logarithmique par rang significatif (p = 0,046; tableau 27). De plus, aucune correction pour le seuil de signification n'a été appliquée pour la multiplicité des tests, augmentant la probabilité d'erreur de type I. Enfin, il n'y a pas eu de différence pour la toxicité urinaire de grade ≥ 1 autre que l'incontinence (p > 0,5) et pour la toxicité urinaire de grade ≥ 2 (p = 0,7; tableau 27). Le risque global de biais pour ce résultat est jugé élevé ([tableau G-6](#), annexe G).

Tableau 27 Patients qui ont développé ou non une toxicité urinaire tardive

ÉTUDE	PLAN	RT ET DOSE	N*	SUIVI	TYPE ET GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	RCMI-GI 79,2 Gy (1,8 Gy/fx)	148/71	15 mois post-HG	Grade 0	90,5 %	91,5 %	p = 0,622
					Grade 1	2,7 %	4,2 %	
					Grade 2	6,8 %	4,2 %	
Hamstra <i>et al.</i> , 2017			149/72 [†]	Incidence cumulative à 3 ans post-HG	Incontinence urinaire de grade ≥ 1	4 % (IC 95 % : 2-10 %)	15 % (IC 95 % : 8-29 %)	RRI = 0,36 (IC 95 % : 0,12-1,1) Test log-rank p = 0,046
					Grade ≥ 1 autre que l'incontinence urinaire	nd	nd	Test log-rank p > 0,5
					Grade ≥ 2 [‡]	7 %	7 %	Test log-rank p = 0,7

ECR : essai clinique *randomisé*; HG : hydrogel; IC : intervalle de confiance; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; RRI : rapport de risques instantanés; RT : radiothérapie.

Note : La toxicité a été évaluée à l'aide des critères communs de toxicité des effets indésirables (CTCAE, version 4.0). Les effets indésirables attribués à la radiation par un comité indépendant ont été inclus dans l'analyse de la toxicité.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] 63 % des patients des groupes SpaceOAR^{MD} (n = 94) et contrôle (n = 46) ont participé à un suivi prolongé (3 ans).

[‡] La publication n'a pas mentionné la présence de toxicité de grade ≥ 3 au cours du suivi prolongé.

3.5.4. Qualité de vie urinaire

3.5.4.1. Description des études

L'effet de l'hydrogel sur la qualité de vie urinaire a été évalué dans 1 ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015] et 2 études de cohortes prospective et rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017a; Pinkawa *et al.*, 2017b]. Dans l'ECR, le risque de biais associé à ce résultat d'intérêt soulève une certaine inquiétude ou est élevé selon qu'il s'agit de l'analyse finale (15 mois) ou de celle du suivi prolongé (3 ans), respectivement. Le risque de biais des études de cohortes est également jugé sérieux ([tableau G-7](#), annexe G).

L'ECR pivot a présenté les changements au score sommaire de qualité de vie urinaire, alors que les autres études n'ont présenté que les changements au score des sous-échelles de la fonction urinaire et/ou de la gêne liée à la fonction urinaire. Un changement de 6 points au score de la qualité de vie urinaire est jugé comme une différence minimalement importante (DMI) et un changement de 12 points (2xDMI), une différence modérée.

3.5.4.2. Score sommaire

Dans l'ECR pivot, 3 mois après l'intervention (implantation ou non de l'HG), le changement moyen du score sommaire de qualité de vie urinaire a été similaire dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle (-11,5 contre -11,2 points; tableau 28), avec un retour à une qualité de vie près du niveau de base à 6 mois.

Des proportions similaires de patients dans les deux groupes ont présenté une diminution d'au moins 5 et 10 points à 3 mois, 12 mois et 15 mois. La raison pour laquelle significativement moins de patients du groupe SpaceOAR^{MD} ont connu une baisse ≥ 10 points de la qualité de vie urinaire à 6 mois par rapport à ceux du groupe contrôle (8,8 % contre 22,2 %, $p = 0,003$; tableau 28) demeure inconnue des auteurs. Par ailleurs, notons que les choix des seuils (5 et 10 points) paraissent arbitraires puisqu'ils diffèrent de ceux suggérés dans la littérature [Skolarus *et al.*, 2015] et de ceux utilisés dans une publication subséquente du même ECR (6 et 12 points) [Hamstra *et al.*, 2017].

Tableau 28 Changement au score sommaire initial de qualité de vie urinaire

ÉTUDE	PLAN	N* (ANALYSE)	SUIVI	CHANGEMENT AU SCORE (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)		
				NOMBRE DE POINTS DE BAISSSE (-) OU DE HAUSSE (+) DE LA QDV (MOYENNE) [†]	PATIENTS AVEC BAISSSE ≥ 5 POINTS	PATIENTS AVEC BAISSSE ≥ 10 POINTS
Mariados <i>et al.</i> , 2015 n = 149/73*	ECR, M	nd/nd	3 mois	-11,5 contre -11,2 n. s.	n. s.	n. s.
			6 mois	nd	nd	8,8 % contre 22,2 % p = 0,003
			12 mois	n. s.	n. s.	n. s.
			15 mois	n. s.	n. s.	n. s.

ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; n. s. : non significatif; p : valeur de p; QDV : qualité de vie.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Un score décroissant (-) correspond à une baisse de la qualité de vie et un score croissant (+), à une augmentation.

Résultats des patients de l'ECR pivot ayant participé au suivi prolongé seulement

L'analyse de la qualité de vie des patients de l'ECR pivot qui ont participé au suivi prolongé (3 ans) montre qu'en moyenne, pour toute la durée du suivi, il n'y a eu aucune différence significative du score sommaire de qualité de vie urinaire entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle ($p = 0,13$). Par contre, à 3 ans, une différence statistiquement significative du score sommaire moyen a été observée favorisant le groupe SpaceOAR^{MD} par rapport au groupe contrôle (+0,6 point contre -3,3 points; $p = 0,04$; tableau 29). Cependant, la différence de 3,9 points entre les deux groupes n'atteignait pas le seuil d'une différence minimalement importante (DMI) de 6 points.

Lors de l'évaluation tout au long de la période de suivi de la proportion de patients ayant connu une baisse minimalement importante (DMI; ≥ 6 points) de la qualité de vie urinaire, aucune différence entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle n'a été observée ($p = 0,13$; tableau 29). Cependant, une plus faible proportion de patients ont connu une baisse au moins modérée (≥ 12 points; 2xDMI) dans le groupe SpaceOAR^{MD} ($p < 0,035$; tableau 29). Les différences ont augmenté avec le temps, de sorte qu'à 3 ans, moins de patients dans le groupe SpaceOAR^{MD} que dans le groupe contrôle ont connu une baisse minimalement importante (≥ 6 points) ou modérée (≥ 12 points) de la qualité de vie (17 % contre 30 % [$p < 0,05$] et 8 % contre 23 % [$p < 0,03$], respectivement; tableau 29). Par contre, selon le

modèle linéaire mixte, l'hydrogel n'a eu d'effet que pour les changements modérés de qualité de vie ($p < 0,034$; tableau 29).

Finalement, selon les auteurs, le nombre de patients à traiter pour prévenir 1 diminution détectable de la qualité de vie urinaire (seuil de 6 points) à 3 ans était de 7,7 et de 6,7 lorsque le seuil plus sévère de 2 fois la DMI a été utilisé (12 points).

Tableau 29 Changement au score sommaire de qualité de vie urinaire sur 3 ans

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	CHANGEMENT AU SCORE (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)		
				NOMBRE DE POINTS DE BAISSSE (-) OU DE HAUSSE (+) DE LA QDV (MOYENNE) [†]	PATIENTS AVEC BAISSE ≥ 6 POINTS (DMI)	PATIENTS AVEC BAISSE ≥ 12 POINTS (2xDMI)
Hamstra <i>et al.</i> , 2017	ECR, M	94/46	3 ans	+0,6 contre -3,3 $\Delta = 3,9$ $p = 0,04$	17 % contre 30 % $p < 0,05$ RC = 0,41 (IC 95 % : de 0,18 à 0,95)	8 % contre 23 % $p < 0,03$ RC = 0,31 (IC 95 % : de 0,11 à 0,85)
			3 à 36 mois	s. o.	Modèle linéaire mixte [‡] $p = 0,13$	Modèle linéaire mixte [‡] $p = 0,034$

Δ : écart; DMI : différence minimalement importante; ECR : essai clinique *randomisé*; IC : intervalle de confiance; M : multicentrique; n : nombre de patients; p : valeur de p; QDV : qualité de vie; RC : rapport de cotes; s. o. : sans objet.

Notes : Un changement de 6 points au score sommaire de qualité de vie urinaire correspond à une différence minimalement importante (DIM); un changement de 12 points, à 2 fois la différence minimalement importante (2DIM). Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] Un score croissant (+) correspond à une augmentation de la qualité de vie et un score décroissant (-), à une diminution.

[‡] Modèle linéaire mixte avec effets fixes du groupe de *randomisation*, de la date de réponse au questionnaire et du résultat initial.

3.5.4.3. Fonction urinaire (sous-échelle)

La sous-section du questionnaire EPIC qui traite de la fonction urinaire aborde la fréquence des fuites urinaires, du sang dans les urines, de la douleur ou de la sensation de brûlure pendant la miction, du manque de contrôle de la fonction urinaire et de l'utilisation de serviette ou de sous-vêtement absorbant.

L'ECR pivot a évalué chaque élément de la fonction urinaire parmi les patients des groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle qui ont participé au suivi prolongé (3 ans).

Il a été rapporté que davantage de patients dans le groupe contrôle que dans le groupe SpaceOAR^{MD} présentaient un manque de contrôle de la fonction urinaire (écoulement fréquent) à 6 mois. Toutefois, ce résultat paraît aberrant si l'on examine la progression de ce symptôme dans le temps (3 mois à 3 ans; [tableau H-5](#), annexe H).

Dans l'étude de cohorte prospective de Pinkawa et ses collaborateurs [2017a], les changements au score de la fonction urinaire sont les mêmes dans les deux groupes (SpaceOAR^{MD} et contrôle) et s'avèrent pratiquement nuls 17 mois après la radiothérapie ([tableau H-6](#), annexe H).

3.5.4.4. Gêne liée à la fonction urinaire (sous-échelle)

La sous-section du questionnaire EPIC qui traite de la gêne liée à la fonction urinaire cherche à connaître à quel point le patient considère certains symptômes (fuites urinaires, douleur ou sensation de brûlure pendant la miction, sang dans les urines, jet urinaire faible, réveils nocturnes, besoin fréquent d'uriner, fonction urinaire globale) comme un problème important (aucun problème / très petit / petit / moyen / gros problème).

L'ECR pivot a évalué chaque élément de la gêne liée à la fonction urinaire parmi les patients des groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle qui ont participé au suivi prolongé (3 ans). Il y a eu plus de patients du groupe contrôle que du groupe SpaceOAR^{MD} qui ont considéré la douleur ou la sensation de brûlure pendant la miction comme un problème important (modéré ou gros) à 6 mois (6,9 % contre 0,7 %, $p < 0,05$; [tableau H-5](#)). De même, il y a eu plus de patients du groupe contrôle que du groupe SpaceOAR^{MD} qui ont considéré le besoin fréquent d'uriner comme un problème important à 3 ans (18,2 % contre 4,6 %, $p < 0,05$; [tableau H-5](#)). Notons qu'on ne connaît pas le nombre de patients disponibles pour l'analyse et qu'il n'y a pas eu d'ajustement du seuil de signification pour la multiplicité des tests.

Par ailleurs, dans l'étude de cohorte rétrospective de Pinkawa et ses collaborateurs [2017b], le score de la gêne liée à la fonction urinaire a été similaire dans les deux groupes (avec et sans SpaceOAR^{MD}) 1,5 an ($p = 0,49$) et 5 ans ($p = 0,22$) après la radiothérapie ([tableau H-6](#); annexe H).

3.5.5. En résumé

Dose de radiation à la vessie

Les résultats concernant l'effet de SpaceOAR^{MD} sur la radiation de la vessie sont équivoques. Bien qu'une petite étude avant-après et une petite série de cas semblent indiquer que l'implantation de l'hydrogel augmente l'exposition de la vessie aux radiations (V50, V60, V70, V76, D_{1%}, D_{25%}) lors d'une RCMI-GI ou d'une VMAT-GI, la majorité des études (4/6), dont 1 ECR, n'ont observé aucun effet significatif de l'hydrogel sur la dosimétrie de la vessie. De plus, aucun effet sur la probabilité de complications à la vessie (NTCP; contraction vésicale symptomatique et perte de volume vésical) n'a été rapporté.

Toxicité urinaire radio-induite

Aucun effet de l'hydrogel sur la toxicité urinaire aiguë ou tardive de grade ≥ 1 ou ≥ 2 n'a pu être démontré (1 ECR et 1 étude observationnelle prospective). Bien que l'hydrogel n'ait pas eu d'effet sur la sévérité de la toxicité urinaire tardive à 15 mois (ECR), l'analyse secondaire d'un sous-groupe de patients ayant participé à cet ECR et ayant fait l'objet d'un suivi prolongé montre une plus faible incidence cumulative à 3 ans de l'incontinence urinaire de grade ≥ 1 chez ceux ayant reçu l'hydrogel. Il existe toutefois un risque élevé de biais dans la sélection du résultat rapporté et la signification statistique des différents tests est contradictoire. Il n'y a pas eu d'effet sur la toxicité urinaire tardive de grade ≥ 1 autre que l'incontinence urinaire et sur la toxicité urinaire tardive de grade ≥ 2 . Aucune toxicité urinaire aiguë ou tardive de grade ≥ 3 n'a été rapportée, que les patients aient reçu ou non l'hydrogel.

Qualité de vie urinaire

Une meilleure qualité de vie urinaire a été rapportée chez des patients qui ont reçu l'hydrogel par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçu, 6 mois après l'implantation (ECR). Toutefois, cet effet ne s'est pas maintenu à 12 et 15 mois; il pourrait s'agir d'un résultat faux positif étant donné l'absence de correction du seuil de signification pour la multiplicité des tests. Néanmoins, une analyse secondaire d'un sous-groupe de patients ayant participé à cet ECR et ayant fait l'objet d'un suivi prolongé montre que ceux traités avec l'hydrogel sont significativement moins susceptibles de présenter une détérioration modérée de la qualité de vie urinaire à 3 ans. Ce résultat demeure néanmoins exploratoire et à risque élevé de biais.

3.6. Radiothérapie externe (autre que SABR) – système reproducteur

3.6.1. Caractéristiques des études

Trois études (quatre publications) ont évalué l'effet de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} sur la dosimétrie au bulbe pénien ou la qualité de vie sexuelle des patients : une ECR pivot avec suivi prolongé (analyses secondaire et exploratoire) [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017] et deux études de cohortes prospective (n = 167) et rétrospective (n = 114) [Pinkawa *et al.*, 2017a; Pinkawa *et al.*, 2017b]. Les patients de l'ECR pivot étaient atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire, alors que ceux des études de cohortes incluaient également des patients à risque élevé. Ils ont tous été traités par RCMI-GI ou VMAT-GI (dose de 76 à 80 Gy) normofractionnée, avec ou sans l'hydrogel (groupe contrôle).

3.6.2. Résultats dosimétriques au bulbe pénien

Dans l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2018], les résultats dosimétriques au bulbe pénien des patients traités avec et sans SpaceOAR^{MD} ont été collectés et comparés (analyse secondaire), malgré l'absence d'objectif de planification pour cette structure. Pour faciliter l'interprétation, les données concernant le respect des contraintes de doses suggérées dans un autre ECR de phase III (*Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer* [CHHiP]) ont été présentées dans la publication (tableau 30).

La dose au bulbe pénien (V10, V15, V20, V30, D_{max}), bien que statistiquement inférieure dans le groupe SpaceOAR^{MD}, était faible dans les deux groupes de traitement [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017] (tableau 30). Les patients du groupe SpaceOAR^{MD} ont aussi respecté plus souvent la majorité des contraintes de doses suggérées [Hamstra *et al.*, 2018]. Néanmoins, l'ECR pivot n'a pas pu établir de corrélation entre la dose au bulbe pénien et le changement au score sommaire de qualité de vie sexuelle, ni pour l'ensemble des patients ni pour ceux répartis dans chacun des bras de l'essai [Hamstra *et al.*, 2017]. Les résultats de qualité de vie sexuelle sont présentés à la section suivante.

Tableau 30 Résultats dosimétriques au bulbe pénien chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle)

ÉTUDE	PLAN ET TYPE DE RT	N* (ANA-LYSE)	PARAMÈTRES†	SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE	p	CONTRAINTE DE DOSE RESPECTÉE		
						CONTRAINTE SUGGÉRÉE‡	SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE	p
Hamstra <i>et al.</i> , 2018; Hamstra <i>et al.</i> , 2017 n = 149/73*	ECR, M RCMI-GI (79,2 Gy; 1,8 Gy/fx)	nd/nd	V5	nd / nd	> 0,05			
			V10	nd / nd	< 0,05			
			V15	nd / nd	< 0,05			
			V20	nd / nd	< 0,05	< 42 %	72 % / 57 %	< 0,05
			V25	nd / nd	< 0,05			
			V30	nd / nd	< 0,05	< 35 %	72 % / 58 %	< 0,05
			V35	nd / nd	> 0,05			
			V40	nd / nd	> 0,05	< 31 %	79 % / 75 %	> 0,05
			V45	nd / nd	> 0,05			
			V50	nd / nd	> 0,05	< 20 %	78 % / 65 %	< 0,05
			V55	nd / nd	> 0,05			
			V60	nd / nd	> 0,05	0 %	74 % / 53 %	< 0,05
			V65	nd / nd	> 0,05			
			V70	nd / nd	> 0,05			
			V80	nd / nd	> 0,05			
			D _{max}	36 Gy / 46 Gy	< 0,05	< 58 Gy	73 % / 53 %	< 0,05

D_{max} : dose maximale; ECR : essai clinique *randomisé*; Gy : Gray; fx : fraction; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; RCMI-GI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'image; RT : radiothérapie; Vx : volume du bulbe pénien recevant ≥ x Gy.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Moyenne.

‡ La dose au bulbe pénien a été collectée, mais il n'y avait aucun objectif de planification pour cet organe. Les contraintes sont celles suggérées dans l'ECR de phase III *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer* (CHHiP).

3.6.3. Qualité de vie sexuelle

3.6.3.1. Description des études

Trois études ont évalué l'effet de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} sur la qualité de vie sexuelle : un ECR pivot avec suivi prolongé (analyses secondaire et exploratoire de sous-groupe¹⁵) [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017] et deux études de cohortes prospective et rétrospective [Pinkawa *et al.*, 2017a; Pinkawa *et al.*, 2017b]. Le risque de biais associé à ce résultat d'intérêt est jugé élevé dans les deux publications de l'ECR et sérieux dans les études de cohortes ([tableau G-8](#), annexe G).

L'ECR pivot a présenté les changements au score sommaire de qualité de vie sexuelle, alors que les autres études n'ont présenté que les changements au score des sous-échelles de la fonction sexuelle et/ou de la gêne liée à la fonction sexuelle. Un changement de 11 points au score de la qualité de vie sexuelle est jugé comme une différence minimalement importante (DMI) et un changement de 22 points (2xDMI), une différence modérée.

¹⁵ Une analyse exploratoire de sous-groupe pour les patients qui avaient une meilleure et une moins bonne qualité de vie sexuelle à la base parmi ceux qui ont participé au suivi prolongé (3 ans) de l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2018].

3.6.3.2. Score sommaire

Parmi les patients de l'ECR pivot qui ont participé au suivi prolongé (3 ans), il n'y a eu aucune différence dans le score sommaire de qualité de vie sexuelle entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle tout au long de la période de suivi ($p = 0,59$; modèle linéaire mixte) [Hamstra *et al.*, 2017]. De plus, à 3 ans, aucune différence significative concernant la proportion de patients présentant un changement minimalement important (≥ 11 points; DMI) ou modéré (≥ 22 points; 2xDMI) au score sommaire n'a été observée entre les deux groupes (43 % contre 47 % [$p > 0,1$] et 27 % contre 30 %, respectivement).

3.6.3.3. Fonction sexuelle et gêne liée à la fonction sexuelle (sous-échelle)

La sous-section du questionnaire EPIC qui traite de la fonction sexuelle aborde le désir sexuel, la capacité érectile, la qualité de l'érection, la capacité à atteindre l'orgasme, la fréquence des érections, des activités sexuelles, des rapports sexuels et de l'érection au réveil, et la fonction sexuelle globale. Dans l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017], aucune différence n'a été constatée concernant ces neuf éléments individuels de la fonction sexuelle entre le groupe SpaceOAR^{MD} et le groupe contrôle, au départ comme à chacune des visites de suivi (3, 6, 12, 15 et 36 mois; $p > 0,05$). Le changement au score de la fonction sexuelle a également été similaire dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle de l'étude de cohorte prospective de Pinkawa et ses collaborateurs [2017a] au dernier jour de la radiothérapie, ainsi que 2 mois et 1,5 an après l'arrêt du traitement ([tableau H-7](#), annexe H).

3.6.3.4. Gêne liée à la fonction sexuelle (sous-échelle)

La sous-section du questionnaire EPIC qui traite de la gêne liée à la fonction sexuelle cherche à connaître à quel point le patient considère certains symptômes (désir sexuel, capacité érectile, capacité à atteindre l'orgasme, fonction sexuelle globale) comme un problème important (aucun problème / très petit / petit / moyen / gros problème). Dans l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017], la proportion de patients qui ont estimé que leur fonction sexuelle globale a posé un problème important (moyen ou gros) a été semblable dans les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, au départ comme à chacune des visites de suivi (3, 6, 12, 15 et 36 mois; $p > 0,05$). De plus, dans l'étude de cohorte rétrospective de Pinkawa et ses collaborateurs [2017b], le niveau de gêne liée à la fonction sexuelle a été similaire dans les deux groupes (avec et sans SpaceOAR^{MD}) 1,5 an et 5 ans après la radiothérapie ([tableau H-7](#); annexe H).

3.6.4. Qualité de vie sexuelle des patients qui en avaient une meilleure à la base (analyse de sous-groupe)

Dans l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2018], la qualité de vie sexuelle des patients au début de l'étude était faible, avec seulement 41 % des patients ayant une qualité de vie sexuelle jugée adéquate (score sommaire > 60) sans différence entre les groupes (SpaceOAR^{MD} : 39 %; contrôle : 42 %; $p = 0,1$). Parmi ces patients ($n = 88$), la qualité de vie sexuelle ne diffère pas significativement bien qu'elle tende à être plus favorable dans le groupe SpaceOAR^{MD} que dans le groupe contrôle à 3 ans (score sommaire de 58 contre 45, $p = 0,07$), avec 53 % contre 75 % ($p = 0,064$) des patients des groupes SpaceOAR^{MD} et

contrôle, respectivement, ayant connu une baisse minimalement importante (≥ 11 points; DMI; tableau 31). Cette tendance non significative pourrait être attribuable à une meilleure fonction sexuelle dans le groupe SpaceOAR^{MD} (score de 55,4 contre 41,3, $p = 0,033$; tableau 31). Cependant, il s'agit d'une analyse de sous-groupe exploratoire (post hoc) et le seuil de signification n'a pas été corrigé pour la multiplicité des tests, exposant ce résultat à une erreur de type I; d'autres études sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

Tableau 31 Changement au score sommaire initial de qualité de vie sexuelle des patients pour qui celle-ci était adéquate à la base (score sommaire initial > 60)

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	SCORE SOMMAIRE MOYEN (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)	PATIENTS AVEC BAISSSE DU SCORE [†] (SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE)	
					≥ 11 POINTS (DMI)	≥ 22 POINTS (2xDMI)
Hamstra <i>et al.</i> , 2018	ECR, M	60/28	De base	78 contre 75	s. o.	s. o.
		59/25	3 mois	65 contre 61	n. s.	n. s.
		59/28	6 mois	71 contre 65	33 % contre 39 %	18 % contre 25 %
		60/27	12 mois	64 contre 57	43 % contre 50 %	33 % contre 39 %
		60/25	15 mois	66 contre 56 $\Delta = 10$, $p = 0,069$	42 % contre 54 %	28 % contre 39 %
		34/20	3 ans	<u>Score sommaire</u> 58 contre 45 $\Delta = 13$, $p = 0,07$ <u>Fonction sexuelle</u> 55,4 contre 41,3, $p = 0,033$ <u>Gêne liée à la fonction</u> <u>sexuelle</u> 57,7 contre 44,5, $p = 0,10$	53 % contre 75 % $p = 0,064$	41 % contre 60 % $p = 0,11$

Δ : écart; DMI : différence minimalement importante; ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

Notes : Un changement de 11 points au score global de qualité de vie sexuelle correspond à une différence minimalement importante (DIM); un changement de 22 points, à 2 fois la différence minimalement importante (2DIM). Les résultats en gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle; il est probable que d'autres données soient manquantes puisque plusieurs % ne sont pas plausibles avec les nombres de patients présentés.

† Une baisse du score sommaire correspond à une détérioration de la qualité de vie sexuelle.

Hamstra et ses collaborateurs [2018] ont également évalué les 13 éléments du questionnaire EPIC individuellement pour les patients dont la qualité de vie sexuelle de départ était adéquate (score sommaire > 60). Ils ont constaté que, bien qu'il n'y eût pas de différence entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle au départ de l'étude, à 3 ans, il y avait des différences statistiquement significatives pour 6 des 9 éléments de la fonction sexuelle et 1 des 4 éléments de la gêne liée à la fonction sexuelle ([tableau H-8](#), annexe H). Pour chacun de ces 7 éléments, une plus grande proportion de patients dans le groupe contrôle que dans le groupe SpaceOAR^{MD} ont vu leur état se détériorer ([tableau H-8](#), annexe H). Par contre, il convient d'interpréter ces résultats avec prudence en raison de l'absence d'ajustement du seuil de signification (erreur de type I) pour la multiplicité des tests et de la nature de l'analyse (exploratoire).

Qualité de l'érection

Au départ de l'ECR pivot, seulement 38 % (80/213) des patients avaient une qualité d'érection suffisante pour avoir des rapports sexuels, laquelle a été maintenue chez 71 % (55/77) des patients à 3 mois, 86 % (69/80) à 6 mois, 70 % (56/80) à 12 mois, 72 % (57/79) à 15 mois et 57 % (28/49) à 36 mois [Hamstra *et al.*, 2018]. À 3 ans, une plus grande proportion de patients dans le groupe SpaceOAR^{MD} que dans le groupe contrôle ont maintenu cette fonction (67 % contre 38 %, $p = 0,049$; $RC_{ajusté} = 1,34$ [IC 95 % : de 1,02 à 1,76]; tableau 32). Notons cependant qu'on ne connaît pas les variables d'ajustement, qu'il n'y a eu aucun ajustement du seuil de signification pour la multiplicité des tests et qu'un simple test du chi carré aurait été non significatif ($p = 0,0566$). Il existe pour ce résultat un risque de biais élevé dans la sélection du résultat rapporté. De plus, les patients qui font l'objet de cette analyse de sous-groupe exploratoire (post hoc) représentent seulement 22 % de l'échantillon original. Ce résultat comporte donc plusieurs limites et doit être considéré uniquement comme une source d'hypothèses; d'autres études sont nécessaires pour valider cette observation.

Tableau 32 Proportion de patients qui ont maintenu une qualité d'érection suffisante pour avoir des rapports sexuels parmi ceux qui ont participé au suivi prolongé de l'ECR pivot

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE
Hamstra <i>et al.</i> , 2018 n = 56/24*†	ECR, M	33/16†	De base	100 %	100 %	s. o.
		32/15†	3 mois	66 %	67 %	nd
		33/16†	6 mois	82 %	75 %	nd
		33/16†	12 mois	70 %	63 %	nd
		33/16†	15 mois	76 %	56 %	nd
		33/16	3 ans	67 %	38 %	p = 0,049; $RC_{ajusté}^{\S} = 1,34$ (IC 95 % : de 1,02 à 1,76)

ECR : essai clinique *randomisé*; IC : intervalle de confiance; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; RC : rapport de cotes; s. o. : sans objet.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Patients qui ont participé au suivi prolongé (3 ans) uniquement, pour chacune des visites.

‡ Au début de l'ECR, seulement 38 % (80/213) des répondants au questionnaire de qualité de vie sexuelle avaient à la fois une qualité de vie sexuelle adéquate (score sommaire > 60) et des érections suffisamment fermes pour avoir des rapports sexuels, proportion qui ne différait pas d'un groupe à l'autre (SpaceOAR^{MD} : 39 %; contrôle : 34 %; $p = 0,22$).

§ Rapport de cotes ajusté sans que soit précisé pour quelle(s) covariable(s).

3.6.5. Qualité de vie sexuelle des patients qui en avaient une moins bonne à la base (analyse de sous-groupe)

Parmi les patients qui présentaient initialement une faible qualité de vie sexuelle (score sommaire ≤ 60), aucune différence du score sommaire n'a été décelée entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle à 3 ans ($p > 0,5$) [Hamstra *et al.*, 2018]. Ni le score de la fonction sexuelle, ni celui de la gêne liée à la fonction sexuelle, ni aucun des 11 éléments individuels du questionnaire EPIC n'ont montré de différence entre les groupes.

3.6.6. En résumé

Dose de radiation au bulbe pénien

L'analyse secondaire d'un ECR a montré une diminution significative de la dose de radiations au bulbe pénien (V10, V15, V20, V30, D_{max}) avec l'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} lors d'une RCMI-GI normofractionnée (79,2 Gy, 1,8 Gy/fx). Cependant, les doses étaient faibles autant avec que sans l'hydrogel. La signification sur le plan clinique de cette diminution de dose demeure incertaine; l'ECR n'a pas pu établir de corrélation entre la dose au bulbe pénien et le changement au score sommaire de qualité de vie sexuelle.

Qualité de vie sexuelle

Dans l'ensemble, la qualité de vie sexuelle des patients est la même qu'ils aient reçu l'hydrogel ou non avant une RCMI-GI normofractionnée, et ce, même après un suivi de 3 ans (ECR). Cependant, une analyse de sous-groupe exploratoire (post hoc) a soulevé l'hypothèse que, chez les patients dont la qualité de vie ou fonction sexuelle est adéquate à la base (score sommaire > 60 au questionnaire EPIC), l'utilisation de l'hydrogel pourrait permettre de mieux préserver certains aspects de la fonction sexuelle sur le long terme uniquement (p. ex. une qualité d'érection suffisante pour avoir des rapports sexuels). Ce résultat comporte toutefois un risque élevé de biais et ne peut pas être considéré comme une conclusion définitive.

3.7. Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)

3.7.1. Résultats dosimétriques

3.7.1.1. Caractéristiques des études

Deux études dosimétriques (trois publications) concernant l'utilisation de SpaceOAR^{MD} lors d'une SABR ont été publiées, soit une étude de faisabilité prospective et une série de cas totalisant seulement 17 patients. La SABR a été administrée en 7 ou 8 fractions de 5 Gy chacune. Dans l'étude de faisabilité [King *et al.*, 2018], il s'agissait de patients à risque élevé de stade cT3N0M0, alors que dans la série de cas [Stavrev *et al.*, 2016; Ruggieri *et al.*, 2015], il s'agissait de patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire déjà inclus dans une étude de phase I-II.

3.7.1.2. Dosimétrie du rectum et de la paroi rectale

Une étude de faisabilité de l'utilisation de SpaceOAR^{MD} avec la SABR-VMAT (40 Gy en 5 fx) est en cours. Les résultats des 6 premiers patients ont été publiés [King *et al.*, 2018]. Cette étude a comparé de manière prospective les plans de traitement avant et après l'injection de l'hydrogel de patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé. Avant l'injection, un seul des six patients répondait à tous les objectifs et respectait les contraintes de dose rectale. Pour 3 patients, il n'a pas été possible de générer des plans de traitement pré-HG sans violation majeure de l'objectif rectal $V_{36} < 1$ cc, c'est-à-dire $V_{36} > 2$ cc. En revanche, aucune violation majeure ou mineure des objectifs de dose rectale n'a été observée dans aucun des plans de traitement générés après l'injection de l'hydrogel. Le volume du rectum recevant 36 Gy a été réduit significativement d'au moins 42 % pour tous les patients (médiane de 2,6 cc pré-HG contre 0,3 cc post-HG, $p = 0,031$; tableau 33). Finalement, la probabilité de complications (NTCP) au rectum a été significativement inférieure suivant l'implantation de l'hydrogel, et ce, autant pour la probabilité d'un saignement rectal de grade ≥ 2 , d'une incontinence fécale et d'une fréquence grave des selles (*severe frequency*). D'ailleurs, aucun cas de toxicité de grade ≥ 2 n'avait été observé après 3 mois ($n = 5$) ou 6 semaines ($n = 1$) de suivi.

De plus, l'étude dosimétrique (série de 11 cas provenant d'un essai clinique) de Ruggieri et ses collaborateurs [2015] avait comme objectif secondaire d'évaluer la réduction de dose rectale attendue en utilisant l'hydrogel lors d'une SABR-VMAT (35 Gy en 5 fx) de la prostate. Les résultats ont montré que l'insertion de l'hydrogel a considérablement épargné le rectum et la paroi rectale de la radiation (V_{18} , V_{28} , V_{32} ; tableau 33). Aucune toxicité rectale de grade ≥ 2 n'a été observée. La toxicité négligeable observée (aucun cas de grade ≥ 2) a été conforme à la valeur très faible calculée par le NTCP [Stavrev *et al.*, 2016], comme l'indique le tableau 33.

3.7.1.3. Dosimétrie de la vessie et de l'urètre

Dans l'étude de faisabilité [King *et al.*, 2018] et la série de cas [Ruggieri *et al.*, 2015] portant sur la SABR-VMAT (35-40 Gy en 5 fx), l'implantation de l'hydrogel n'a pas modifié significativement l'exposition de la vessie aux radiations ($V_{18,1}$, V_{37} , D_{2cc} , OVL_{vessie}) ni la probabilité de complication à la vessie (NTCP; cystite/perte de volume; tableau 34). Les contraintes de dose à la vessie étaient respectées avant même l'implantation [King *et al.*, 2018]. De plus, la série de cas [Ruggieri *et al.*, 2015] n'a pas trouvé de différence significative dans le chevauchement du PTV et du PRV urétral ($OVL_{PRV-urètre}$) avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD} ($p = 0,752$).

Tableau 33 Résultats dosimétriques et probabilité de complications au rectum avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD} pour une SABR-VMAT

ÉTUDE, PLAN, N	PARAMÈTRES*	PRÉ-HG	POST-HG	p	CONTRAINTE DE DOSE RESPECTÉE	
					CONTRAINTE	PRÉ/POST- HG (n / n)
King <i>et al.</i> , 2018 EF, P n = 6 SABR- VMAT-GI 40 Gy en 5 fx	V18,1 (%)	33,0 (30,0-44,2)	28,0 (11,9-33,4)	≤ 0,05	< 50 %	6 / 6
	V29 (%)	14,1 (9,4-15,7)	5,9 (0,0-6,6)	≤ 0,05	< 20 %	6 / 6
	V36 (cc)	2,6 (1,0-4,1)	0,3 (0,0-1,0)	0,031	< 1 cc	1 / 6
	V38 (cc)	0,5 (0,2-1,7)	0,1 (0,0-0,3)	> 0,05	s. o.	s. o.
	D _{2cc} (Gy)	36,3 (34,1-37,8)	31,1 (21,5-33,6)	≤ 0,05	s. o.	s. o.
	NTCP (saignement rectal de grade ≥ 2) (%)	4,9 (de 2,5 à 9,9)	0,8 (de 0,0 à 1,7)	0,031	s. o.	s. o.
	NTCP (incontinence fécale) (%)	3,4 (de 3,0 à 3,9)	2,8 (de 1,9 à 3,0)	≤ 0,05	s. o.	s. o.
	NTCP (fréquence accrue et grave des selles) (%)	0,9 (de 0,5 à 1,0)	0,3 (de 0,0 à 0,3)	≤ 0,05	s. o.	s. o.
Ruggieri <i>et al.</i> , 2015 SC n = 11 SABR- VMAT-GI 35 Gy en 5 fx	V18 (%†)	23,9 ± 7,8	10,9 ± 6,7	0,0003	< 35 %	nd
	V28 (%†)	8,6 ± 3,1	2,5 ± 2,8	0,0006	< 10 %	nd
	V32 (%†)	4,1 ± 1,7	0,9 ± 1,2	0,0006‡	< 5 %	nd
	V18 (%†) (paroi rectale)	25,5 ± 7,6	13,8 ± 6,7	0,00006	s. o.	s. o.
	V28 (%†) (paroi rectale)	13,7 ± 5,1	3,7 ± 4,0	0,00003	s. o.	s. o.
	V32 (%†) (paroi rectale)	8,2 ± 3,5	1,6 ± 2,4	0,0005	s. o.	s. o.
Stavrev <i>et al.</i> , 2016	NTCP (rectum) (%†)	0,25 ± 0,12	0,048 ± 0,069	nd	s. o.	s. o.

cc : centimètre cube; D_{2cc} : dose maximale reçue par 2 cc de volume rectal; EF : étude de faisabilité; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; n : nombre de patients; nd : non disponible; NTCP : probabilité de complications des tissus sains; p : valeur de p; P : prospectif; RT : radiothérapie; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; SC : série de cas; s. o. : sans objet; Vx : pourcentage du volume rectal (ou de la paroi rectale) recevant ≥ x Gy; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Médiane (étendue).

† Moyenne ± écart-type.

‡ Réduction relative ≥ 25 % chez 100 % des patients.

Tableau 34 Résultats dosimétriques à la vessie et à l'urètre et probabilité de complications à la vessie avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD} pour une SABR-VMAT

ÉTUDE, PLAN, N	TYPE DE RT ET DOSE	PARAMÈTRE*†	PRÉ-HG	POST-HG	p	CONTRAINTE DE DOSE RESPECTÉE	
						CONTRAINTE	PRÉ/POST-HG (n / n)
King <i>et al.</i> , 2018 EF, P n = 6	SABR-VMAT-GI 40 Gy en 5 fx	V18,1 (%)	20,6 (11,0-25,4)	21,7 (11,9-38,5)	> 0,05	< 40 %	6 / 6
		V37 (cc)	6,9 (4,4-13,9)	7,0 (3,4-12,5)	> 0,05	< 10 cc	4 / 4
		D _{2cc} (Gy)	39,9 (38,7-41,1)	39,6 (38,1-41,6)	> 0,05	s. o.	s. o.
		NTCP (%) (cystite/perte de volume)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	n. s.	s. o.	s. o.
Ruggieri <i>et al.</i> , 2015 SC n = 11	SABR-VMAT-GI 35 Gy en 5 fx	OVL _{vessie} (cc*)	6,1 ± 3,1	4,0 ± 3,8	0,179	s. o.	s. o.
		OVL _{PRV-urètre} (cc*)	4,7 ± 3,1	4,2 ± 3,2	0,752	s. o.	s. o.

cc : centimètre cube; D_{2cc} : dose maximale reçue par 2 cc de vessie; EF : étude de faisabilité; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; n : nombre de patients; OVL_{PRV-urètre} : chevauchement (*overlap*) entre le PTV et le PRV urétral; OVL_{vessie} : chevauchement (*overlap*) entre le PTV et la vessie; p : valeur de p; P : prospectif; RT : radiothérapie; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; SC : série de cas; s. o. : sans objet; VMAT : arcthérapie volumétrique modulée; Vx : volume de la vessie recevant ≥ x Gy.

* Moyenne ± écart-type.

† Résultat pour la vessie sauf lorsque mentionné.

3.7.1.4. Dosimétrie du bulbe pénien

La petite étude de faisabilité sur la SABR-VMAT publiée par King et ses collaborateurs [2018] n'a trouvé aucune différence significative de la dose maximale (D_{max}) au bulbe pénien avant et après l'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} chez 6 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque élevé (tableau 35).

Tableau 35 Résultats dosimétriques au bulbe pénien avant et après l'implantation de SpaceOAR^{MD} pour une SABR-VMAT

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE DE RT ET DOSE	PARAMÈTRES*	PRÉ-HG	POST-HG	p
King <i>et al.</i> , 2018	EF, P	6	SABR-VMAT-GI 40 Gy en 5 fx	D _{max} (Gy)	8,3 (2,9-26,3)	8,6 (3,9-25,2)	n. s.

D_{max} : dose maximale; EF : étude de faisabilité; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HG : hydrogel; n : nombre de patients; n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; RT : radiothérapie; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; VMAT : arcthérapie volumétrique modulée.

* Médiane (étendue).

3.7.2. Toxicité induite par la radiothérapie

Dans une nouvelle étude de cohorte rétrospective [Zelevsky *et al.*, 2019], 551 patients à risque faible ou intermédiaire ont été traités par SABR avec une dose de 37,5 à 40,0 Gy administrée en 5 fractions (ultrahypofractionnement) sur 1,5 semaine. La majorité d'entre eux (85,5 %) ont reçu 40,0 Gy en fractions de 8 Gy. Les patients traités à compter de novembre 2016, c'est-à-dire environ la moitié de la cohorte (49 %), ont reçu l'hydrogel SpaceOAR^{MD} au préalable; les autres n'ont reçu aucun espaceur rectal. D'autres changements techniques relatifs aux modalités d'imagerie employées pour la simulation et la planification des traitements ainsi que pour le suivi du mouvement intrafraction ont été implantés entre 2015 et 2016. La toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire a été évaluée selon les critères CTCAE 3.0. Le suivi médian des survivants (n = 543) a été de 17 mois (EIQ : 7-29 mois). La durée de suivi des patients de chacun des groupes n'est pas mentionnée.

L'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} n'a pas été associée à une réduction statistiquement significative de la toxicité aiguë de grade ≥ 2 (gastro-intestinale ou génito-urinaire; tableau 36). Par contre, elle a été associée de façon significative à une diminution du risque de développer une toxicité (grade ≥ 2) tardive gastro-intestinale (1 % avec HG contre 6 % sans HG; p = 0,010; RC : 0,24 [IC 95 % : 0,08-0,71]) ou génito-urinaire (15 % avec HG contre 32 % sans HG; p < 0,001; RC : 0,37 [IC 95 % : 0,25-0,57]).

Tableau 36 Proportion de patients qui ont développé une toxicité gastro-intestinale ou génito-urinaire de grade ≥ 2 à la suite d'une SABR

ÉTUDE	PLAN, SUIVI MÉDIAN	N*	RT ET DOSE	TYPE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	SPACEOAR ^{MD} CONTRE CONTRÔLE
Zelevsky <i>et al.</i> , 2019	C, R 17 mois	269/ 282	SABR- VMAT-GI 37,5-40 Gy en 5 fx	Gastro-intestinale aiguë G2 (< 3 mois post-RT)	1 %	3 %	RC = 0,26 (IC 95 % : 0,05-1,22) p = 0,09
				Gastro-intestinale tardive G2-G3 (> 3 mois post-RT)	1 %	6 %	RC = 0,24 (IC 95 % : 0,08-0,71) p = 0,010
				Génito-urinaire aiguë G2-G3 (< 3 mois post-RT)	9 %	12 %	RC = 0,69 (IC 95 % : 0,40-1,20) p = 0,19
				Génito-urinaire tardive G2-G3 (> 3 mois post-RT)	15 %	32 %	RC = 0,37 (IC 95 % : 0,25-0,57)[†] p < 0,001

C : étude de cohorte; fx : fraction; G2 : grade 2; G3 : grade 3; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; p : valeur de p; R : rétrospectif; RC : rapport de cotes; RT : radiothérapie; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation.

Note : Les résultats en gras sont statistiquement significatifs; la toxicité a été évaluée à l'aide des critères communs de toxicité des effets indésirables (CTCAE, version 3.0).

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] Ajusté pour le score IPSS initial; les patients ayant un score IPSS élevé avaient une plus grande probabilité de toxicité (RC : 1,08 [IC 95 % : 1,05-1,13]; p < 0,001).

Aucun patient de cette cohorte n'a développé de toxicité gastro-intestinale aiguë de grade 3, tandis qu'une faible proportion de patients ont développé une toxicité gastro-intestinale tardive de grade 3 (0,4 %) ou une toxicité génito-urinaire aiguë ou tardive de grade 3 (0,7% et 2,5 %, respectivement).

Aucune autre variable parmi l'âge du patient, le volume de la prostate et l'hormonothérapie n'a été associée de façon significative à la toxicité gastro-intestinale tardive ($p = 0,18-0,55$); par conséquent, aucun modèle multivariable n'a été construit. Par contre, comme la toxicité génito-urinaire tardive était associée au score IPSS initial, un modèle multivarié avec score IPSS et espaceur rectal a aussi été construit; les deux facteurs sont restés significativement associés à la toxicité génito-urinaire tardive de grade ≥ 2 .

Les auteurs soulignent que cette étude rétrospective n'a pas été conçue pour formuler des affirmations définitives sur les avantages de SpaceOAR^{MD}. De plus, comme le placement d'un espaceur rectal était omniprésent après 2016, sauf lors d'une contre-indication, on ne peut pas déterminer si l'association observée est liée à un effet sous-jacent de la période, qui s'est échelonnée de 2012 à 2017. Ainsi, les différences relatives à la dose de radiation, à la simulation, à la planification et au suivi du mouvement intrafraction pendant cette période n'ont pas été prises en compte. Le risque de biais associé à cette étude est sérieux ([tableau G-1](#), annexe G). De plus, précisons que l'auteur principal est consultant pour le fabricant.

3.7.3. En résumé

Il y a très peu de données probantes disponibles concernant l'effet de SpaceOAR^{MD} sur la dosimétrie (comparaison pré/post-implantation) de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR), soit seulement 2 études de très petite taille totalisant 17 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible, intermédiaire ou élevé. Néanmoins, une réduction significative de la dose rectale a été rapportée dans les 2 études pour une majorité de paramètres. Aucun effet significatif sur la dosimétrie à la vessie, à l'urètre et au bulbe pénien n'a pu être mis en évidence, la dose étant faible à la base (sans hydrogel).

L'utilisation de l'hydrogel lors d'une SABR (37,5-40 Gy en 5 fx) a été associée à une diminution statistiquement significative de la toxicité tardive de grade 2-3, gastro-intestinale (1 % contre 6 %; RC = 0,24; IC 95 % : 0,08-0,71) et génito-urinaire (15 % contre 32 %; RC = 0,37; IC 95 % : 0,25-0,57) dans 1 étude de cohorte rétrospective ($n = 551$; risque sérieux de biais).

L'effet de l'hydrogel sur la qualité de vie des patients traités par SABR n'a pas été étudié.

3.8. Curiethérapie (CuT)

3.8.1. Caractéristiques des études

3.8.1.1. Curiethérapie à haut débit de dose (HDD)

Deux études de cohortes rétrospectives [Chao *et al.*, 2019c; Wu *et al.*, 2018] ont évalué l'effet de SpaceOAR^{MD} en comparant les résultats dosimétriques des organes à risque (rectum, vessie, urètre, bulbe pénien) en contexte de curiethérapie à haut débit de dose. Elles ont comparé des patients ayant reçu l'hydrogel à un groupe contrôle. L'une d'elles a également évalué l'effet sur la toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire [Chao *et al.*, 2019c].

L'une des études a utilisé la curiethérapie à HDD avant une RCMI [Chao *et al.*, 2019c] chez des patients à risque intermédiaire ou élevé. L'autre [Wu *et al.*, 2018] a utilisé la curiethérapie comme surimpression dans le cadre d'un traitement combiné avec une RT externe (50 %), en monothérapie (41 %) et comme traitement de rattrapage (9 %; aucune dans le groupe SpaceOAR^{MD}) chez des patients appartenant à tous les groupes de risque (faible, intermédiaire et élevé).

3.8.1.2. Curiethérapie à bas débit de dose (BDD)

Trois études (une petite série de cas et deux études de cohortes rétrospectives) ont évalué l'effet de SpaceOAR^{MD} sur la dosimétrie rectale et urétrale lors d'une curiethérapie à bas débit de dose. La série de cas [Beydoun *et al.*, 2013] a comparé les résultats dosimétriques pré/post-implantation de l'hydrogel tandis que les études de cohortes [Morita *et al.*, 2020; Taggar *et al.*, 2018] ont comparé un groupe de patients qui ont reçu l'hydrogel à un groupe semblable qui n'en a pas reçu.

Dans la série de cas [Beydoun *et al.*, 2013], l'hydrogel a été implanté chez 5 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T1c présentant une dosimétrie sous-optimale. La première étude de cohorte [Morita *et al.*, 2020] a utilisé une curiethérapie en monothérapie (60 %) ou combinée à une RCMI (40 %). La seconde [Taggar *et al.*, 2018] a utilisé une curiethérapie dans le cadre d'un traitement combiné avec la RT externe (54 %), en monothérapie comme traitement de première intention (35 %) ou comme traitement de rattrapage (11 %). Les patients inclus dans les deux études de cohortes appartenaient à tous les groupes de risque de cancer de la prostate (faible, intermédiaire, élevé).

3.8.2. Système gastro-intestinal

3.8.2.1. Dosimétrie rectale pré/post-implantation de l'hydrogel

Dans la série de cas de Beydoun et ses collaborateurs [2013], SpaceOAR^{MD} a été implanté à 5 patients qui présentaient une dosimétrie sous-optimale ($V_{100\%} < 1,3$ cc) 30 jours après la pose d'implants prostatiques permanents d'iode 125 (curiethérapie interstitielle). Suivant l'injection de SpaceOAR^{MD} (généralement 15 ml), tous les patients ont eu une réduction cliniquement significative du volume rectal recevant au moins 100 % de la dose prescrite ($V_{100\%}$). Le $V_{100\%}$ moyen est passé de 3,04 cc avant l'implantation à 0,06 cc après l'implantation, ce qui a permis de respecter l'objectif initial ($V_{100\%} < 1,3$ cc) chez tous les patients (tableau 37).

Tableau 37 Résultats dosimétriques au rectum pré/post-implantation de SpaceOAR^{MD} en contexte de curiethérapie avec dosimétrie sous-optimale

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE DE CuT	PARAMÈTRE*	PRÉ-HG†	POST-HG	CONTRAINTE DE DOSE RESPECTÉE	
							CONTRAINTE	PRÉ†/POST-HG (n / n)
Beydoun <i>et al.</i> , 2013	Série de cas	5	BDD (¹²⁵ I)	V _{100%} (cc)	3,04 ± 1,2	0,06 ± 0,1 0,48 ± 0,28‡	< 1,3 cc	0 / 5

¹²⁵I : iode 125; BDD : bas débit de dose; cc : centimètre cube; CuT : curiethérapie; HG : hydrogel; n : nombre de patients;

V_{100%} : volume rectal recevant ≥ 100 % de la dose prescrite.

Note : Tous les patients sauf un ont reçu 15 ml d'hydrogel.

* Moyenne ± écart-type.

† 30 jours après l'implantation de l'iode 125.

‡ Histogramme dose-volume corrigé pour le déclin du radio-isotope et la présence variable de l'espaceur rectal tout au long de la vie de l'implant d'iode 125.

3.8.2.2. Dosimétrie rectale en présence ou non de SpaceOAR^{MD} (groupe contrôle)

Dans 3 des 4 études de cohortes rétrospectives [Morita *et al.*, 2020; Chao *et al.*, 2019c; Taggar *et al.*, 2018], l'ensemble des paramètres dosimétriques mesurant la dose au rectum (V_{30%} à V_{70%}, V_{75%}, V_{80%}, V_{100%}, V_{150%}, D_{1cc} et D_{2cc}) étaient statistiquement inférieurs dans le groupe de patients qui avait reçu SpaceOAR^{MD} par rapport au groupe contrôle (tableau 38). Dans la dernière étude [Wu *et al.*, 2018], plus de la moitié des paramètres mesurés étaient statistiquement favorables au groupe SpaceOAR^{MD}, soit V_{40%} à V_{80%} (tableau 38).

Tableau 38 Résultats dosimétriques rectaux comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE CuT	PARAMÈTRE†	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32/65	HDD 16-18 Gy‡	V _{30%}	10,50 cc / 12,20 %	16,50 cc / 20,60 %	< 0,001
				V _{40%}	3,60 cc / 4,60 %	8,60 cc / 10,70 %	< 0,001
				V _{50%}	1,00 cc / 1,40 %	4,30 cc / 5,50 %	< 0,001
				V _{60%}	0,10 cc / 0,10 %	2,10 cc / 2,70 %	< 0,001
				V _{70%}	0,00 cc / 0,00 %	0,86 cc / 1,10 %	< 0,001
				V _{75%}	0,00 cc / 0,00 %	0,45 cc / 0,55 %	< 0,001
				V _{75%} < 1 cc§	100 %	93,8 %	nd
				V _{80%}	0,00 cc / 0,00 %	0,20 cc / 0,21 %	< 0,001
Wu <i>et al.</i> , 2018	C, R	18/36	HDD 15-21 Gy	V _{10%}	58,5 cc / 96,6 %	47,5 cc / 96,7 %	0,04 / 0,646
				V _{20%}	35,5 cc / 60,1 %	31,9 cc / 61,3 %	0,15 / 0,80
				V _{30%}	17,9 cc / 29,6 %	17,9 cc / 32,5 %	0,96 / 0,26
				V _{40%}	8,11 cc / 12,9 %	9,38 cc / 17,4 %	0,16 / 0,042
				V _{50%}	2,76 cc / 5,06 %	4,71 cc / 8,45 %	0,008 / 0,002
				V _{60%}	0,61 cc / 1,16 %	1,76 cc / 3,08 %	< 0,0005
				V _{70%}	0,04 cc / 0,09 %	0,46 cc / 0,88 %	< 0,0005
				V _{75%}	< 0,005 cc / %	0,12 cc / 0,14 %	< 0,0005
				V _{75%} < 1 cc§	nd	nd	nd
				V _{80%}	< 0,005 cc / %	0,01 cc / 0,010 %	0,007 / 0,003
				V _{90%}	s. o.¶	< 0,005 cc / %	0,10 / 0,069
Morita <i>et al.</i> , 2020	C, R	96/200	BDD (¹²⁵ I)	V _{100%}	0,026 ± 0,14	0,318 ± 0,34	< 0,001
				V _{150%}	0,001 ± 0,00	0,025 ± 0,04	< 0,001
Taggar <i>et al.</i> , 2018	C, R	74/136	BDD (¹⁰³ Pd)**	V _{100%}	0,01 ± 0,05 cc	0,07 ± 0,19 cc	< 0,001
				V _{100%} < 1,0 cc§	96 %	66 %	nd
				D _{1cc}	25,3 ± 12,7 %	52,7 ± 18,8 %	< 0,001
				D _{2cc}	20,5 ± 9,9 %	43,2 ± 15,7 %	< 0,001

¹⁰³Pd : palladium 103; ¹²⁵I : iode 125; BDD : bas débit de dose; C : étude de cohorte; cc : centimètre cube; CuT : curiethérapie; D_{xcc} : pourcentage de la dose prescrite reçu par x cc de volume rectal; Gy : Gray; HDD : haut débit de dose; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; R : rétrospectif; s. o. : sans objet; V_{x%} : volume rectal recevant ≥ x % de la dose prescrite.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Médiane [Chao *et al.*, 2019c; Wu *et al.*, 2018] ou moyenne ± écart-type [Morita *et al.*, 2020; Taggar *et al.*, 2018].

‡ Suivi d'une RCMI-GI (50,4 Gy en 28 fx; 1,8 Gy/fx).

§ Contrainte de dose; proportion des patients chez qui cette contrainte a pu être respectée.

|| La CuT HDD a été administrée comme surimpression (boost; 15 Gy) combinée à une RT externe, comme traitement de rattrapage (18 Gy en 3 fx) et en monothérapie (19-21 Gy par implant pour 2 implants) dans les proportions suivantes :

SpaceOAR^{MD} : 50 %/0 %/50 %; contrôle : 50 %/14 %/36 % (p = 0,19).

¶ V_{90%} est une constante chez les patients recevant SpaceOAR^{MD} et la médiane a été omise.

** La CuT BDD a été administrée en monothérapie, en combinaison avec une RT externe ou comme thérapie de sauvetage dans les proportions suivantes : SpaceOAR^{MD} : 33 %/53 %/14 %; contrôle : 32 %/54 %/14 %.

3.8.2.3. Toxicité gastro-intestinale

Dans une étude de cohorte rétrospective [Chao *et al.*, 2019c] portant sur la curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une RCMI, bien que la toxicité gastro-intestinale aiguë de tous grades ait été significativement moins fréquente en présence qu'en l'absence de SpaceOAR^{MD} (13,3 % contre 30,8 %; $p = 0,05$), il n'y a pas eu d'effet significatif de l'hydrogel sur la toxicité aiguë de grade 2 (0 % contre 1,5 %; 1 cas) et sur la toxicité tardive (grade 1 = 0 % contre 7,7 %; $p = 0,11$; tableau 39). Aucune toxicité gastro-intestinale aiguë de grade 3 ou tardive de grade ≥ 2 n'est survenue en 5 ans dans l'ensemble de la cohorte. Précisons que la durée médiane de suivi des patients du groupe SpaceOAR^{MD} était plus courte que celle du groupe contrôle (42 contre 65 mois) et que cela pourrait avoir conduit à une sous-estimation de la toxicité tardive dans le groupe SpaceOAR^{MD}. L'effectif de ce groupe est probablement insuffisant pour mesurer l'ampleur réelle de la toxicité gastro-intestinale de grade plus élevé, laquelle a été peu fréquente même dans le groupe contrôle.

Tableau 39 Patients qui ont développé une toxicité gastro-intestinale après une CuT à HDD suivie d'une RCMI

ÉTUDE	PLAN	N* SUIVI	RT ET DOSE	TYPE DE TOXICITÉ	GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32/65 60 mois [†]	CuT-GI HDD 16-18 Gy + RCMI-GI 54,4 Gy (1,8 Gy/fx)	Aiguë (< 3 mois post-RT)	Grade ≥ 1	13,3 %	30,8 %	0,05
					Grade 2	0 %	1,5 %	0,48
				Tardive (> 3 mois post-RT)	Grade 1	0 %	7,7 %	0,11

C : étude de cohorte; CuT : curiethérapie; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HDD : haut débit de dose; n : nombre de patients; p : valeur de p; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie.

Note : Le résultat en caractères gras est statistiquement significatif. La toxicité a été évaluée à l'aide des critères communs de toxicité des effets indésirables (CTCAE, version 4.0).

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

[†] Le suivi médian (étendue) a été de 42 mois (12-63 mois) dans le groupe SpaceOAR^{MD} et de 65 mois (26-125 mois) dans le groupe contrôle.

Finalement, dans une étude de cohorte rétrospective [Taggar *et al.*, 2018] portant sur la curiethérapie à bas débit de dose, la proportion de patients qui ont manifesté une toxicité gastro-intestinale de tous grades à la suite d'une curiethérapie à bas débit de dose a été la même avec et sans hydrogel (20,3 % contre 24,3 %, $p = 0,95$; [tableau H-9](#), annexe H). Précisons que la curiethérapie a été administrée dans différents contextes (monothérapie, combinée à RT externe ou rattrapage), que la durée de suivi des deux cohortes de patients n'a pas été précisée et que la publication comporte des incohérences. Il n'est donc pas possible d'interpréter ce résultat et, par conséquent, de tirer une conclusion quant à l'effet de SpaceOAR^{MD} chez les patients traités avec une curiethérapie à bas débit de dose.

3.8.3. Système urinaire

Deux études de cohortes rétrospectives [Chao *et al.*, 2019c; Wu *et al.*, 2018] menées chez des patients recevant une curiethérapie à haut débit de dose ont comparé les volumes de la vessie recevant 70 % et 80 % de la dose prescrite ($V_{70\%}$, $V_{80\%}$) en présence et en l'absence de SpaceOAR^{MD} (groupe contrôle) et n'ont constaté aucune différence statistiquement significative (tableau 40).

Tableau 40 Résultats dosimétriques à la vessie comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE CuT	PARAMÈTRES†	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32/65	HDD 16-18 Gy	$V_{70\%}$	3,58 (0,3-10,97) cc	4,37 (0,55-13,3) cc	0,26
				$V_{75\%} < 1 \text{ cc}^\ddagger$	nd	nd	nd
				$V_{80\%}$	2,30(0,00-7,6) cc	2,86 (0,14-9,5) cc	0,25
Wu <i>et al.</i> , 2018	C, R	18/36	HDD 15-21 Gy	$V_{70\%}$	0,29 cc / 0,25 %	0,21 cc / 0,23 %	0,06 / 0,16
				$V_{75\%} < 1 \text{ cc}^\ddagger$	nd	nd	nd
				$V_{80\%}$	0,02 cc / 0,02 %	0,05 cc / 0,03 %	0,17 / 0,21

C : étude de cohorte; cc : centimètre cube; CuT : curiethérapie; Gy : Gray; HDD : haut débit de dose; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; R : rétrospectif; $V_{x\%}$: volume de la vessie recevant $\geq x$ % de la dose prescrite.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Médiane (étendue interquartile).

‡ Contrainte de dose; proportion des patients chez qui cette contrainte a pu être respectée.

Quatre études de cohortes rétrospectives menées chez des patients recevant une curiethérapie à haut débit de dose [Chao *et al.*, 2019c; Wu *et al.*, 2018] et à bas débit de dose [Morita *et al.*, 2020; Taggar *et al.*, 2018] ont comparé les résultats dosimétriques urétraux (D_{30} , D_{20} , D_5 , D_1 , $D_{0,1\text{cc}}$, $V_{100\%}$, $V_{110\%}$, $V_{120\%}$, $V_{125\%}$) en présence et en l'absence de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}. Tous les paramètres étaient statistiquement semblables, sauf dans une des études (CuT HDD) où le volume urétral recevant ≥ 125 % de la dose prescrite ($V_{125\%}$) a été plus faible dans le groupe SpaceOAR^{MD} (tableau 41). Par contre, cela n'a pas eu un grand effet sur le respect de la contrainte de dose ($V_{125\%} < 1 \text{ cc}$) qui était déjà excellent sans l'hydrogel.

Tableau 41 Résultats dosimétriques urétraux comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE CuT	PARAMÈTRE†	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32/65	HDD 16-18 Gy	V _{125%}	0,02 (0-0,66) cc	0,06 (0-1,46) cc	0,02
				V _{125%} < 1 cc‡	100 %	98,5 %	nd
Wu <i>et al.</i> , 2018	C, R	18/36	HDD 15-21 Gy	D _{0,1cc}	nd	nd	0,72
				V _{100%}	0,8 cc	0,5 cc	0,07
				V _{110%}	< 0,005 cc	< 0,005 cc	0,30
				V _{120%}	< 0,005 cc	< 0,005 cc	0,31
				V _{125%} < 1 cc‡	nd	nd	nd
Morita <i>et al.</i> , 2020	C, R	96/200	BDD (¹²⁵ I)	D ₃₀	119,05 ± 12,67	122,58 ± 10,37	0,08
				D ₅	136,19 ± 13,16	138,95 ± 12,99	0,22
Taggar <i>et al.</i> , 2018	C, R	74/136	BDD (¹⁰³ Pd)	D ₂₀	122,02 ± 17,27 %	118,87 ± 20,23 %	0,259
				D ₂₀ < 130 %‡	69 %	72 %	nd
				D ₅	133,80 ± 22,75 %	130,91 ± 22,75 %	0,366
				D ₁	143,95 ± 25,38 %	143,07 ± 31,66 %	0,838

¹⁰³Pd : palladium 103; ¹²⁵I : iode 125; BDD : bas débit de dose; C : étude de cohorte; cc : centimètre cube; CuT : curiethérapie; D_{xcc} : pourcentage de la dose prescrite reçu par x cc de volume urétral; D_x : pourcentage de la dose prescrite reçu par x % de l'urètre; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; R : rétrospectif; V_{x%} : volume de l'urètre recevant ≥ x % de la dose prescrite.

Note : Le résultat en caractères gras est statistiquement significatif.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Médiane (étendue) [Chao *et al.*, 2019c; Wu *et al.*, 2018] ou moyenne ± écart-type [Morita *et al.*, 2020; Taggar *et al.*, 2018].

‡ Contrainte de dose; proportion des patients chez qui cette contrainte a pu être respectée.

Dans une étude de cohorte rétrospective [Chao *et al.*, 2019c] portant sur la curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une RCMI, il n'y a pas eu d'effet statistiquement significatif de l'hydrogel sur la toxicité génito-urinaire aiguë ou tardive (tableau 42). Tous les événements de toxicité génito-urinaire aiguë ont été de grade 1, à l'exception d'un cas de grade 2. Rappelons que la durée médiane de suivi des patients du groupe SpaceOAR^{MD} était plus courte que celle du groupe contrôle (42 contre 65 mois) et que l'effectif de ce groupe est probablement insuffisant pour mesurer l'ampleur réelle de la toxicité génito-urinaire de grade plus élevé, laquelle a été relativement peu fréquente même dans le groupe contrôle.

Tableau 42 Patients qui ont développé une toxicité génito-urinaire après une CuT à HDD suivie d'une RCMI

ÉTUDE	PLAN	N* SUIVI	RT ET DOSE	TYPE DE TOXICITÉ	GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32/65 60 mois [†]	CuT-GI HDD 16- 18 Gy + RCMI-GI 54,4 Gy (1,8 Gy/fx)	Aiguë (< 3 mois post-RCMI)	Grade ≥ 1	83,3 %	92,3 %	0,22
					Grade 2	0 %	1,5 %	0,48
				Tardive (> 3 mois post-RCMI)	Grade ≥ 1	46,7 %	43,1 %	0,74
					Grade 2	3,3 %	7,7 %	0,40
					Grade 3	3,3 %	6,2 %	0,57

C : étude de cohorte; CuT : curiethérapie; fx : fraction; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; HDD : haut débit de dose; n : nombre de patients; p : valeur de p; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie.

Note : La toxicité a été évaluée à l'aide des critères communs de toxicité des effets indésirables (CTCAE, version 4.0).

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Le suivi médian (étendue) a été de 42 mois (12-63 mois) dans le groupe SpaceOAR^{MD} et de 65 mois (26-125 mois) dans le groupe contrôle.

3.8.4. Système reproducteur

Deux études de cohortes rétrospectives ont comparé divers paramètres dosimétriques ($D_{0,1cc}$, D_{1cc} et D_{2cc}) au bulbe pénien chez des patients qui ont subi une curiethérapie à haut débit de dose [Chao *et al.*, 2019c; Wu *et al.*, 2018]. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients qui avaient reçu SpaceOAR^{MD} et les autres patients qui ne l'avaient pas reçu (tableau 43).

Tableau 43 Résultats dosimétriques au bulbe pénien comparés chez des patients qui ont reçu SpaceOAR^{MD} ou non (groupe contrôle) en contexte de curiethérapie

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE CuT	PARAMÈTRE [†]	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	32/65	HDD 16-18 Gy	$D_{0,1cc}$	0,83	0,76	0,30
				D_{1cc}	8,38	7,59	0,30
				D_{2cc}	16,65	15,18	0,31
Wu <i>et al.</i> , 2018	C, R	18/36	HDD 15-21 Gy	$D_{0,1cc}$	nd	nd	0,56
				D_{1cc}	nd	nd	0,60
				D_{2cc}	nd	nd	0,43

C : étude de cohorte; cc : centimètre cube; CuT : curiethérapie; D_{xcc} : pourcentage de la dose prescrite reçu par x cc de bulbe pénien; Gy : Gray; HDD : haut débit de dose; n : nombre de patients; nd : non disponible; p : valeur de p; R : rétrospectif.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Médiane.

3.8.5. En résumé

Il y a peu de données probantes disponibles concernant l'utilisation de SpaceOAR^{MD} en contexte de curiethérapie à haut et bas débit de dose. Seulement 4 études de cohortes rétrospectives et 1 petite étude de série de cas ont été publiées, comparant des populations hétérogènes de patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible, intermédiaire ou élevé, traités dans des contextes différents (combinée à une radiothérapie externe, comme surimpression, en monothérapie ou comme traitement de rattrapage).

Dosimétrie rectale et toxicité gastro-intestinale

Une réduction significative de la dose rectale a été rapportée dans les 4 études de cohortes pour une majorité de paramètres dosimétriques. Dans 1 étude rétrospective, il n'y a eu aucun effet significatif de l'hydrogel sur la toxicité gastro-intestinale de grade 2 aiguë et tardive à la suite d'une curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une RCMI (aucun grade 3 avec et sans hydrogel). Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse se prononcer sur l'effet de l'hydrogel sur le risque de toxicité après une curiethérapie à bas débit de dose.

Dosimétrie de la vessie et de l'urètre et toxicité génito-urinaire

Il y a eu peu ou pas d'effets de l'hydrogel sur la dosimétrie de la vessie (2 études) et de l'urètre (4 études). Dans 1 étude rétrospective, l'hydrogel n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la toxicité génito-urinaire aiguë ou tardive jusqu'à 5 ans après une curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une RCMI.

Dosimétrie au bulbe pénien

Aucun effet significatif de l'hydrogel sur la dosimétrie du bulbe pénien n'a été rapporté (2 études).

3.9. Contrôle tumoral selon le niveau de l'APS

Dans l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015], on n'a observé aucune différence dans les valeurs de l'APS entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle avant l'intervention (implantation ou non de l'HG), à la fin de la radiothérapie ainsi qu'à 12 mois et 15 mois post-intervention (tableau 44). De plus, aucune récurrence biochimique (> 2 ng/ml) ne s'est manifestée chez aucun patient au cours de la période de suivi dans l'un ou l'autre des deux groupes.

Tableau 44 Niveau d'APS chez les patients qui ont reçu ou non SpaceOAR^{MD}

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	NIVEAU D'APS (ng/ml†)		
				SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Hamstra <i>et al.</i> , 2017; Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149/73	De base	5,6	5,7	0,813
			À la fin de la RT	0,5	0,5	> 0,5
			12 mois post-HG	1,257	1,309	0,968
			15 mois post-HG	1,135	1,073	0,787

APS : antigène prostatique spécifique; ECR : essai clinique *randomisé*; HG : hydrogel; M : multicentrique; ml : millilitre; n : nombre de patients; ng : nanogramme; p : valeur de p; RT : radiothérapie.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle; en début d'étude.

† Moyenne.

Dans une étude de cohorte rétrospective où des patients à risque faible, intermédiaire ou élevé ont été suivis jusqu'à 3 ans [Te Velde *et al.*, 2019], 3,1 % (2/65) de ceux ayant reçu SpaceOAR^{MD} ont eu une récurrence biochimique contre 8,3 % (5/60) dans le groupe contrôle (p = 0,259).

3.10. Rapports d'évaluation des technologies de la santé, recommandations et outil d'aide à la décision

3.10.1. Position des radio-oncologues génito-urinaires du Canada (GUROC)

Les radio-oncologues génito-urinaires du Canada (GUROC) ont publié une déclaration de consensus [Morgan *et al.*, 2020]. Le GUROC ne recommande pas l'utilisation systématique de dispositifs d'espacement de l'interface prostate-rectum à base d'hydrogel chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et qui prévoient recevoir une radiothérapie externe. Compte tenu des réductions absolues relativement faibles de la toxicité rectale cliniquement significative et des gains absolus modestes pour la qualité de vie intestinale, les participants du GUROC ont jugé que les preuves sont insuffisantes pour soutenir l'utilisation systématique de SpaceOAR^{MD} chez ces patients.

Néanmoins, les membres du GUROC jugent que l'on pourrait envisager une utilisation sélective chez les patients présentant le risque le plus élevé de toxicité rectale. Les auteurs mentionnent que les avantages absolus de cette technologie sont susceptibles d'être plus importants dans les scénarios où le risque de base de développer une toxicité rectale radio-induite est plus élevé, et l'utilisation judicieuse d'espaces d'hydrogel dans ces contextes devrait, selon eux, être envisagée de concert avec d'autres stratégies de réduction de la dose rectale. L'utilisation judicieuse de dispositifs d'espacement de l'interface prostate-rectum tels que SpaceOAR^{MD} devrait être envisagée pour les scénarios cliniques suivants :

- chez les patients présentant un risque élevé de toxicité radio-induite (par exemple, ceux qui prennent des anticoagulants) ou un risque grave de toxicité radio-induite (par exemple, les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin) lorsqu'il n'existe aucune autre option pour remplacer la radiothérapie;

- lorsque les contraintes de dose-volume rectale ne peuvent être respectées en l'absence d'un dispositif d'espacement, quel que soit le régime de fractionnement de la dose utilisé.

L'utilisation d'espaceurs en hydrogel peut également être envisagée pour la radiothérapie ultrahypofractionnée de la prostate, étant donné la rareté actuelle des données de toxicité comparatives à long terme provenant d'essais *randomisés* pour cette approche de traitement. Il est toutefois reconnu que de meilleures données probantes font défaut pour quantifier le bénéfice de l'insertion d'un espaceur, à la fois dans les sous-groupes à haut risque mentionnés ci-dessus et chez les patients recevant une SABR, et qu'une étude approfondie est justifiée.

3.10.2. Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

En avril 2018, un rapport d'évaluation des technologies de la santé a été publié par l'Unité d'évaluation des technologies de la santé (TAU) du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) [Forero *et al.*, 2018]. L'efficacité (dose-volume rectale, toxicité rectale, qualité de vie), l'innocuité, l'efficacité de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} et l'impact budgétaire ([section 3.11.1.1](#)) de son éventuelle utilisation au CUSM ont été évalués. La recherche a couvert la littérature publiée jusqu'au 4 octobre 2017. La revue inclut 6 études primaires, dont 1 ECR, totalisant plus de 800 patients, 3 études économiques et 1 étude de synthèse ([tableau C-2](#), annexe C). La qualité méthodologique de la revue systématique a été évaluée à l'aide de la liste de contrôle R-AMSTAR et a été jugée faible¹⁶ ([tableau G-9](#), annexe G). Le rapport d'ETS a aussi fait l'objet d'une évaluation à l'aide de la grille de l'INAHTA ([tableau G-11](#), annexe G). Les conclusions de ce rapport sont les suivantes :

- L'hydrogel SpaceOAR^{MD} est un dispositif ayant pour but d'augmenter l'espace entre la prostate et la paroi rectale de façon à diminuer la quantité de radiation que reçoit le rectum lors des séances de radiothérapie pour le cancer de la prostate. Bien que les données probantes soulignent que l'utilisation de SpaceOAR^{MD} est efficace à cette fin, il n'est pas certain que la diminution de la dose-volume rectale se traduise par une diminution de la toxicité rectale et une amélioration de la qualité de la vie.
- Un ECR et cinq études non *randomisées* ont été retenus, dont aucun n'a révélé de différences importantes entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle en ce qui concerne la toxicité rectale et la qualité de vie à long terme. De plus, selon les auteurs, toutes ces études avaient de sérieuses lacunes. La différence de risque estimée entre les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle en termes de risque de toxicité de grade ≥ 2 entre 3 et 15 mois était de 1,5 %, ce qui signifie qu'il faudrait traiter 68 patients afin d'éviter un cas de toxicité rectale de grade ≥ 2 .

¹⁶ Une évaluation similaire à l'aide de l'outil AMSTAR 2 a été réalisée par l'ACMTS [CADTH, 2019] et a conclu à une qualité très faible de la revue systématique.

- Il a été estimé que l'utilisation au CUSM de SpaceOAR^{MD} chez 70 patients atteints de cancer de la prostate se traduirait par un coût supplémentaire de 198 114,34 \$, ce qui est considérable étant donné les résultats équivoques d'efficacité. En présumant une réduction du risque de 1,5 % de la toxicité rectale de grade ≥ 2 à la suite de l'utilisation de SpaceOAR^{MD}, il en coûterait 191 230,06 \$ pour éviter un cas supplémentaire de toxicité rectale de grade ≥ 2 . Les données sont trop peu fiables pour permettre le calcul de variables coût-utilité telles que le QALY.

Recommandation du CUSM (province de Québec, Canada)

Étant donné les preuves limitées et non concluantes du bénéfice clinique de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} et les coûts élevés ([section 3.11.1.1](#)) associés à sa mise oeuvre au CUSM, l'utilisation systématique de cet hydrogel chez les patients atteints de cancer de la prostate recevant une radiothérapie n'est pas recommandée. Cette recommandation est sujette à une réévaluation au fur et à mesure que de nouvelles preuves deviendront disponibles [Forero *et al.*, 2018].

3.10.3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence a publié des recommandations relatives à la procédure interventionnelle d'insertion d'un espaceur biodégradable afin de réduire la toxicité rectale au cours d'une radiothérapie pour le cancer de la prostate [NICE, 2017]. Ces recommandations ont fait suite à une revue rapide de la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de différents types d'espaceurs rectaux (l'hydrogel de polyéthylèneglycol [notamment SpaceOAR^{MD} mais aussi DuraSeal^{MC} utilisés en non-conformité], l'acide hyaluronique, le collagène humain et le ballon biodégradable). L'évaluation a porté sur l'utilisation de ces espaceurs au cours d'une radiothérapie externe et/ou d'une curiethérapie. La recherche a couvert la littérature publiée jusqu'au 25 avril 2017; 5 études primaires portant spécifiquement sur SpaceOAR^{MD} et les événements consignés dans la banque MAUDE de la FDA ont été inclus ([tableau C-2](#), annexe C). Le risque de biais, la qualité méthodologique et le niveau de preuve des données probantes n'ont pas été évalués par le NICE. La qualité méthodologique de la revue rapide du NICE est jugée modérée par l'INESSS ([tableau G-9](#), annexe G). Le guide relatif à la procédure interventionnelle a été évalué par l'ACMTS à l'aide de la grille AGREE II; le résultat est présenté au [tableau G-10](#) dans l'annexe G.

Recommandations du NICE (Royaume-Uni)

- Les données probantes actuelles sur l'innocuité et l'efficacité de l'insertion d'un espaceur biodégradable pour réduire la toxicité rectale au cours de la radiothérapie du cancer de la prostate sont suffisantes pour justifier l'utilisation de cette procédure, à condition que des dispositions standard soient en place pour la gouvernance clinique, le consentement et l'audit.
- L'intervention ne devrait être pratiquée que par des cliniciens ayant une formation et de l'expérience en matière d'interventions transpérinéales.

3.10.4. Cancer Care Ontario (CCO)

Cancer Care Ontario a publié un guide de pratique clinique concernant les espaceurs rectaux biodégradables (SpaceOAR^{MD} ou autre) utilisés pour la radiothérapie du cancer de la prostate [Chung *et al.*, 2019]. Ce guide est fondé sur une revue systématique de la littérature visant à déterminer si ces espaceurs rectaux pouvaient réduire la toxicité rectale (ou autre) et maintenir la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé traités par radiothérapie. Le volet économique n'a pas été couvert. La revue systématique de qualité modérée ([tableau G-9](#), annexe G) couvre la littérature jusqu'en octobre 2018. Elle inclut 3 études primaires portant spécifiquement sur SpaceOAR^{MD}, dont 1 ECR, ainsi que 3 études de synthèse ([tableau C-2](#); annexe C). Les recommandations ont été formulées par un groupe de 4 radio-oncologues. La qualité méthodologique du guide de pratique clinique a été évaluée par l'ACMTS à l'aide de la grille AGREE II ([tableau G-10](#), annexe G).

CCO estime que les données probantes sont suffisantes pour appuyer l'utilisation d'espaceurs rectaux biodégradables pour la radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. Toutefois, compte tenu des faibles taux de toxicité observés dans l'ensemble des deux bras de l'ECR, l'implantation systématique (de routine) d'un espaceur rectal pourrait présenter des avantages limités. D'autres données probantes permettant d'orienter la sélection appropriée des patients et d'évaluer l'efficacité de cette technologie au-delà de la radiothérapie normofractionnée sont nécessaires.

Les espaceurs rectaux biodégradables sont approuvés pour utilisation par Santé Canada et leur mise en œuvre est donc laissée à la discrétion de chaque centre de cancérologie. Il est envisagé que chaque centre puisse prendre en compte son environnement opérationnel local pour faciliter l'adoption de cette technologie. Par exemple, les centres qui offrent des services de curiethérapie peuvent choisir d'adapter leur système pour permettre l'insertion transpérinéale de l'espaceur rectal dans le service de radiothérapie, tandis que ceux qui n'offrent pas de services de curiethérapie peuvent choisir de faire appel à leurs services locaux (interventionnels) de radiologie ou d'urologie. Les coûts associés, tels que ceux liés aux produits jetables ou à la procédure transpérinéale, et les coûts de la technologie elle-même peuvent devoir être pris en compte en fonction du modèle de mise en œuvre.

Recommandations de CCO (province de l'Ontario, Canada)

L'insertion d'espaceurs biodégradables est une technologie qui peut être utilisée pour réduire la toxicité et maintenir la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer de la prostate recevant une radiothérapie et sélectionnés de manière appropriée.

- L'insertion d'espaceurs devrait être réalisée par des personnes formées pour l'utilisation de procédures interventionnelles transpérinéales et bénéficiant d'un soutien institutionnel.
- La sélection des patients appropriés n'a pas encore été entièrement définie, mais elle peut inclure : ceux chez qui les critères standard de dose-volume rectale ne sont pas satisfaits; ceux traités par radiothérapie ultrahypofractionnée; et ceux qui présentent un risque initial plus élevé de toxicité rectale.

3.10.5. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS / CADTH)

En 2019, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS / CADTH) a publié un rapport d'examen rapide sur l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité de l'espaceur d'hydrogel (SpaceOAR^{MD} ou autre) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate [CADTH, 2019]. Cette revue couvre la littérature publiée du 1^{er} janvier 2014 au 24 janvier 2019. Elle inclut 8 études, dont 1 ECR, 2 études économiques et 6 études de synthèse ([tableau C-2](#), annexe C). La qualité méthodologique de ce document a été évaluée à l'aide de l'outil R-AMSTAR (qualité modérée) et de la liste de contrôle de l'INAHTA ([tableaux G-9](#) et [G-10](#), annexe G). Ce rapport d'examen rapide mentionne les conclusions des autres études sans prendre clairement position. Aucune recommandation n'a été formulée.

3.10.6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Les plus récentes lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2019] font état uniquement des résultats de l'ECR pivot, à savoir une réduction de l'incidence cumulative à 3 ans de la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 avec SpaceOAR^{MD} (5,7 % contre 0 % avec SpaceOAR^{MD}), une plus faible réduction de la qualité de vie intestinale, un taux d'effets indésirables semblable et la supposition d'une diminution des effets indésirables de la radiation sur la fonction sexuelle [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015]. La qualité méthodologique de ces recommandations a été évaluée par l'ACMTS à l'aide de la grille AGREE II ([tableau G-10](#), annexe G).

Recommandations du NCCN (États-Unis)

Idéalement, la précision des traitements de radiothérapie externe ou de curiethérapie devrait être vérifiée par la localisation quotidienne de la prostate à l'aide d'une technique de radiothérapie guidée par l'image utilisant l'une ou l'autre des modalités suivantes : la tomodensitométrie, les ultrasons, les repères implantés ou le ciblage/surveillance par signaux électromagnétiques (système Calypso^{MD}). Des ballons endorectaux peuvent être utilisés pour améliorer l'immobilisation de la prostate.

Le NCCN est d'avis que des matériaux d'espacement périmrectal peuvent être utilisés lorsque les techniques susmentionnées ne suffisent pas à améliorer les taux de guérison oncologique et/ou à réduire les effets secondaires dus à la géométrie anatomique ou à d'autres facteurs liés au patient, tels que l'utilisation de médicaments et/ou des états comorbides. Les patients présentant un envahissement rectal évident ou une extension T3 et postérieure visible ne devraient pas subir l'implantation d'un espaceur périmrectal.

3.10.7. Consensus multidisciplinaire (Allemagne)

Un groupe multidisciplinaire allemand composé de radio-oncologues et d'urologues a publié un énoncé de consensus [Muller *et al.*, 2016] sur l'indication et l'application de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}. L'expérience individuelle de chacun d'eux variait entre 23 et 138 applications avant une RCMI avec escalade de dose.

La principale indication pour l'application de l'hydrogel est la radiothérapie avec escalade de dose (≥ 76 Gy dans le cas d'une RCMI) pour le traitement du cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire confirmé à l'histologie (tableau 45). Il n'est pas recommandé pour le cancer de la prostate localement avancé. L'injection ou l'implantation doit être réalisée par voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal après une hydrodissection préalable ([tableau H-10](#), annexe H). Toutefois, un taux très faible de survenue d'un événement indésirable grave ne peut être exclu. Par conséquent, les risques de l'application doivent être soigneusement discutés avec le patient et mis en balance avec les avantages potentiels.

Tableau 45 Consensus multidisciplinaire sur l'indication de SpaceOAR^{MD}

SUJET	ÉNONCÉS
Indication	On peut envisager l'utilisation d'un espaceur d'hydrogel pour la RT à doses croissantes (doses de rayonnement ≥ 76 Gy dans les fractions classiques de 1,8 à 2,0 Gy) pour le traitement du cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire histologiquement confirmé (niveau de preuve : 2a*). - Un espaceur d'hydrogel peut être envisagé pour une RT avec escalade de dose (≥ 76 Gy en fractions conventionnelles de 1,8 à 2,0 Gy) pour un cancer de la prostate histologiquement confirmé avec toute maladie localisée (niveau de preuve : 4†). Le risque d'un stade T3 microscopique avec risque d'adhérences pouvant altérer l'hydrodissection doit être considéré. - Après l'injection de l'hydrogel, d'autres formes de RT avec escalade de dose, comme la RT hypofractionnée, la RT par faisceau de particules (<i>particle beam radiotherapy</i>) ou la curiethérapie, ont également été pratiquées.
Contre-indication	<u>Contre-indications absolues</u> : - Cancer de la prostate localement avancé (l'espace ne peut être créé efficacement; la dissémination des cellules tumorales ne peut être exclue) - Trouble de saignement actif ou coagulopathie cliniquement significative <u>Contre-indications relatives</u> : - Anticoagulants (arrêt habituellement possible), maladie inflammatoire ou infectieuse active dans le périnée ou la zone d'injection (prostatite, maladie inflammatoire anorectale avec risque accru d'ulcération, fistule ou saignement comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn) - Traitement antérieur de la prostate avec un risque élevé d'adhérences (ultrasons focalisés de haute intensité, cryothérapie, radiothérapie)

Gy : Gray; RT : radiothérapie.

Source : Muller et ses collaborateurs [2016].

* Niveau de preuve 2a : données probantes provenant d'au moins une étude contrôlée bien conçue sans *randomisation*.

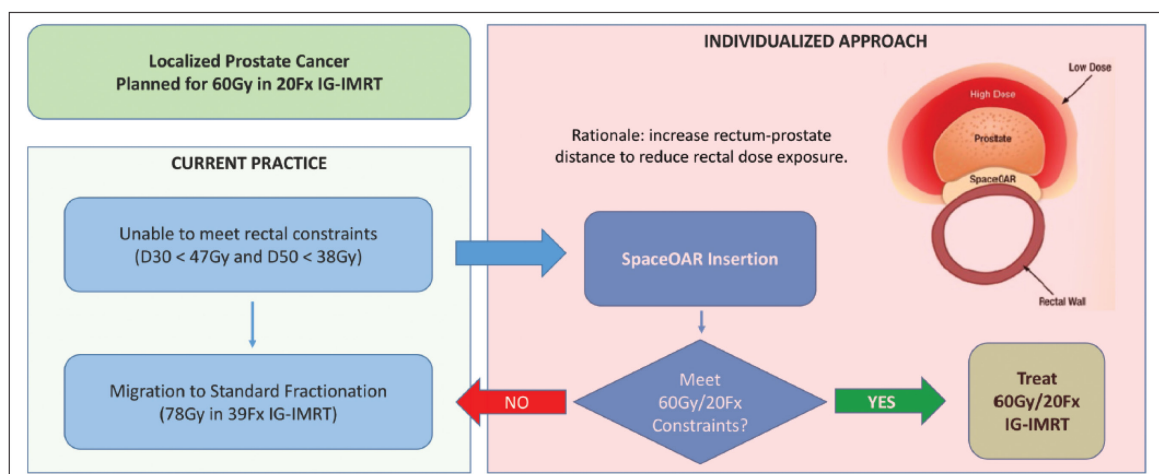
† Niveau de preuve 4 : opinion d'experts.

3.10.8. Outil d'aide à la décision

Des auteurs canadiens proposent une approche individualisée de l'utilisation de SpaceOAR^{MD} chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé traités par RCMI-GI hypofractionnée (60 Gy en 20 fx) [Berlin *et al.*, 2017]. Dans l'établissement des auteurs, lorsque les contraintes dose-volume aux organes à risque ne sont pas respectées, un nouveau plan est généré avec un fractionnement classique (78 Gy en 39 fx) et les patients sont traités en conséquence. L'utilisation personnalisée de l'espaceur rectal SpaceOAR^{MD} dans ces cas pourrait offrir la possibilité d'un hypofractionnement (figure 3). Précisons que les contraintes de doses présentées dans cet algorithme sont semblables à celles utilisées dans l'essai clinique *randomisé* PROFIT¹⁷.

¹⁷ ECR de phase III comparant la radiothérapie hypofractionnée (60 Gy en 20 fx sur 4 semaines) à la radiothérapie normofractionnée (78 Gy en 39 fx sur 8 semaines) chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire. Les contraintes de dose pour la radiothérapie hypofractionnée incluaient notamment : $D_{30\text{paroi}} < 47,15$ Gy et $D_{50\text{paroi}} < 37,93$ Gy [Martin *et al.*, 2013].

Figure 3 Approche individualisée de l'utilisation de SpaceOAR^{MD}



Source : Berlin et ses collaborateurs [2017].

3.11. Volet économique

3.11.1. Revue de la littérature

Quatre études économiques ayant pour objectif d'analyser l'efficacité de l'insertion d'un espaceur d'hydrogel pour la réduction du risque de complications associées à la radiothérapie du cancer de la prostate ont été retenues. Trois études ont été publiées sous forme d'articles scientifiques [Levy *et al.*, 2019; Hutchinson *et al.*, 2016; Vanneste *et al.*, 2015] et une analyse d'impact budgétaire accompagnée d'une analyse coût-efficacité a été publiée dans un rapport d'ETS du CUSM [Forero *et al.*, 2018]. L'ACMTS a synthétisé les preuves de deux études économiques [Levy *et al.*, 2019; Hutchinson *et al.*, 2016] dans son rapport d'examen rapide sur les espaceurs d'hydrogel publié en 2019 [CADTH, 2019]. Les rapports du CUSM et de l'ACMTS ont été décrits à la [section 3.10](#).

Les caractéristiques des études économiques incluses sont présentées au [tableau F-2](#) (annexe F). L'évaluation des études économiques basée sur la grille de lecture critique de Drummond est présentée au [tableau G-12](#) (annexe G). Les coûts rapportés dans une devise étrangère sont convertis en dollars canadiens de 2020 au moyen de l'outil de CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter [Shemilt *et al.*, 2010].

3.11.1.1. Rapport d'évaluation des technologies en santé du CUSM [Forero *et al.*, 2018]

Le CUSM a procédé à une analyse d'impact budgétaire afin d'estimer l'impact financier que représente l'utilisation de SpaceOAR^{MD} au CUSM. Un horizon de 15 mois et une perspective de l'établissement ont été utilisés. Malgré le fait que la valeur thérapeutique de SpaceOAR^{MD} pour la réduction de la toxicité de grade ≥ 2 n'est pas significative, une analyse coût-efficacité a été conduite pour mesurer le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) des coûts en fonction du nombre de cas de toxicité rectale de grade ≥ 2 . Seuls les coûts directs, rapportés en dollars canadiens de 2018, ont été considérés (dispositif

médical, procédure et complications); les honoraires des cliniciens ont été exclus. Les auteurs ont rapporté la fréquence de la toxicité rectale suivant la radiothérapie hypofractionnée (3 Gy/fx) au CUSM [Faria *et al.*, 2016; Faria *et al.*, 2011]. La réduction anticipée de la toxicité rectale provenant de l'ECR pivot réalisé avec la radiothérapie normofractionnée (1,8 Gy/fx) a été utilisée pour la modélisation économique [Mariados *et al.*, 2015]. On présume l'absence d'effet indésirable lié à l'hydrogel.

Le coût de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} est de 2 800 \$ par patient. Le coût total pour traiter un patient avec un cancer de la prostate avec et sans l'hydrogel SpaceOAR^{MD} a été de 5 543,08 \$ et 2 712,88 \$, respectivement. L'impact budgétaire en termes de coûts supplémentaires pour l'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} en prévision d'un traitement par radiothérapie hypofractionnée (3 Gy/fx) pour 70 patients présentant un cancer de la prostate est évalué à 198 114,34 \$ par année (388 015,60 \$ avec l'hydrogel SpaceOAR^{MD} et 189 901,26 \$ sans l'hydrogel SpaceOAR^{MD}).

Les résultats de l'analyse coût-efficacité montrent qu'en presumant une réduction de 1,5 % de la toxicité rectale de grade ≥ 2 à la suite de l'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD}, le RCEI serait de 191 230,06 \$ par cas de toxicité rectale de grade ≥ 2 évité.

3.11.1.2. Hutchinson et ses collaborateurs [2016]

Cette étude américaine avait pour objectif de mesurer l'efficacité de SpaceOAR^{MD} à l'aide d'un arbre décisionnel. Le modèle a comparé les coûts associés aux complications rectales en raison de la toxicité rectale sur une période de 10 ans pour 3 modalités de radiothérapie différentes (RC 3D avec escalade de dose [78 Gy], SABR à faible dose [36 Gy] et SABR à haute dose [50 Gy]). Le scénario de base était la norme de soins pour un patient atteint d'un cancer de la prostate au stade clinique T1-T2 avec une espérance de vie supérieure à 10 ans traité dans une intention curative. Les taux de complications ont été estimés d'après la littérature et les coûts, d'après les données d'un établissement aux États-Unis. Selon le CUSM [Forero *et al.*, 2018], les taux de complications supposés par cette analyse étaient beaucoup plus élevés¹⁸ et différaient considérablement de ceux rapportés par les études incluses dans la revue systématique du CUSM ou par le service de radio-oncologie du CUSM [Faria *et al.*, 2016]. Les taux de réduction de la toxicité rectale tardive (réduction de base de 70 %) ont été estimés à partir des données publiées sur une période de 3-15 mois en utilisant SpaceOAR^{MD} [Mariados *et al.*, 2015]. L'analyse a tenu compte des coûts directs et indirects de perte de productivité (2015). Les auteurs ont effectué des analyses de sensibilité unidirectionnelles et une analyse bidirectionnelle afin de faire varier les coûts de la technologie, les complications et les risques de toxicité rectale.

¹⁸ Un taux de complications de grade ≥ 2 de 26 % a été utilisé pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (grade 2 : 19 %; grade 3 : 7 %; grade 4 : 1 %) [Kuban *et al.*, 2008], de 5 % pour la SABR à faible dose (grade 3-4 : 0 %) [Katz *et al.*, 2013] et de 30 % pour la SABR à haute dose (grade 2 : 16 %; grade 3 : 8 %; grade 4 : 6 %) [Kim *et al.*, 2014a].

Sur un horizon de 10 ans, les auteurs ont estimé que le coût incrémental moyen était de 518 \$ US (683 \$ CA), soit la différence entre le coût de la radiothérapie conformationnelle sans espaceur (3 428 \$ US [4 524 \$ CA]) et celui avec SpaceOAR^{MD} (3 946 \$ US [5 208 \$ CA]). Les analyses de sensibilité univariées réalisées montrent que l'espaceur atteint un point d'équivalence des coûts avec un prix de 2 332 \$ US (3 078 \$ CA) ou avec une diminution du risque de toxicité rectale de 86 %. Dans le cas de la SABR à haute dose, l'espaceur d'hydrogel permettait une économie de 2 640 \$ US (3 484 \$ CA) et un point d'équivalence des coûts moyennant une réduction du risque de toxicité rectale de 36 %.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} avec la radiothérapie conformationnelle entraîne une augmentation marginale du coût en supposant que la réduction du risque de toxicité rectale mesurée sur 15 mois dans l'ECR pivot soit maintenue sur 10 ans. L'utilisation de SpaceOAR^{MD} chez les patients traités au moyen de la SABR à haute dose (50 Gy) entraînerait des économies de l'ordre de 2 600 \$ US (≈ 3 400 \$ CA). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour valider les avantages à long terme des espaceurs rectaux.

3.11.1.3. Levy et ses collaborateurs [2019]

Levy et ses collaborateurs [2019] ont réalisé une analyse coût-utilité afin de mesurer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) lié à l'utilisation des espaceurs rectaux d'hydrogel au moyen de la différence de coûts et de la différence d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) par rapport à une exposition à la radiothérapie externe sans insertion d'espaceur d'hydrogel. Cette analyse a été conduite à l'aide d'un modèle de Markov à états de santé multiples basé sur une cohorte. Cette modélisation intègre une perspective du payeur américain, un horizon temporel de 5 ans ainsi que des cycles de 3 mois. Les services de santé requis et les coûts (dollars américains de 2017) proviennent de la littérature et du barème des honoraires des médecins 2018 (Medicare), respectivement (taux d'actualisation de 3 %). Le scénario de base modélise une population d'hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate traités par radiothérapie externe, sans précision sur la dose de traitement. Les sous-groupes analysés comprennent le site de l'implantation de l'hydrogel (hôpital en consultation externe, cabinet de médecin, centre de chirurgie ambulatoire) et la proportion de patients ayant une bonne fonction érectile de base. Les données sur la fonction érectile, l'incidence des toxicités gastro-intestinale et génito-urinaire et les risques associés à l'implantation de l'hydrogel proviennent de l'ECR pivot [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015]. Des analyses de sensibilité déterministes unidirectionnelles, probabilistes et de scénarios ont été présentées.

Le coût différentiel quinquennal par patient pour les espaceurs administrés en milieu hospitalier en consultation externe était de 3 578 \$ US (4 584 \$ CA), et l'efficacité différentielle était de 0,0371 QALY, entraînant un RCUI de 96 440 \$ US (123 571 \$ CA) par QALY gagné. Le RCUI était de 39 286 \$ US (50 338 \$ CA) par QALY gagné pour les patients pour qui l'implantation avait lieu en milieu ambulatoire. Chez les hommes ayant une bonne fonction érectile à la base, le RCUI était de 35 548 \$ US (45 548 \$ CA) par QALY gagné en milieu hospitalier en consultation externe et de 9 627 \$ US (12 335 \$ CA) par QALY gagné dans les établissements de soins ambulatoires. En considérant un seuil d'efficience de 100 000 \$ US par QALY gagné, 44,21 % des itérations de l'analyse de

sensibilité probabiliste dans un scénario de milieu hospitalier en consultation externe étaient efficaces. Cette proportion augmentait à 71 % dans le sous-groupe d'hommes ayant une bonne fonction érectile initiale.

Les auteurs concluent que les espaceurs d'hydrogel pourraient être efficaces à un seuil d'efficacité de 100 000 \$ US par QALY gagné, selon le barème des honoraires des médecins de Medicare de 2018. Ils indiquent également que ces résultats comportent une grande incertitude, ce qui donne à penser qu'il faut davantage de données probantes pour affiner les décisions futures.

3.11.1.4. Vanneste et ses collaborateurs [2015]

Vanneste et ses collaborateurs [2015] ont publié une analyse coût-utilité néerlandaise concernant l'utilisation d'un espaceur rectal avec la RCMI sur un horizon de 5 ans. L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle de Markov à 3 états de santé : 1) sans toxicité rectale de grade ≥ 2 ; 2) avec toxicité rectale de grade ≥ 2 ; 3) décès (cycles de 1 an). Aucune perspective n'a été mentionnée. Les données cliniques, les utilités, les coûts (directs, en euros de 2012) et les présuppositions ont été extraits/dérivés de sources multiples et différents des résultats observés au CUSM [Faria *et al.*, 2016] et de ceux de la littérature sélectionnée dans le rapport du CUSM [Forero *et al.*, 2018]. Les utilités ont été actualisées à 1,5 % alors que les coûts l'ont été à 4 %. Il était présumé que 25 % des cas de toxicité rectale étaient de grade 3 pour l'ensemble des cas de toxicité rectale de grade ≥ 2 . Des analyses de sensibilité unidirectionnelles pour tous les paramètres ont été produites. Bien que ce ne soit pas mentionné dans la publication, il semble que des analyses de sensibilité probabilistes aient également été conduites et présentées.

Le coût total du traitement et du suivi (y compris les coûts du traitement de la toxicité génito-urinaire) a été estimé à 3 144 € (5 255 \$ CA) dans le groupe avec espaceur (dont 1 700 € [2 841 \$ CA] pour l'espaceur) contre 1 604 € (2 681 \$ CA) dans le groupe sans espaceur. Le RCUI a été estimé à 55 880 € (93 407 \$ CA) par QALY gagné. Les analyses de sensibilité ont montré qu'il y avait 77 % de chances que l'implantation d'un espaceur rectal soit une intervention efficace, compte tenu du seuil explicite d'efficacité de 80 000 € par QALY gagné.

Les auteurs concluent que l'utilisation d'un espaceur rectal lors d'une RCMI pourrait être efficace comparée à l'absence d'espaceur, compte tenu du potentiel de réduction de la toxicité rectale. Ils mentionnent toutefois que l'efficacité pourrait être maximisée chez des individus davantage à risque de complications rectales tardives (récidive d'exposition aux radiations, antécédent de maladie inflammatoire de l'intestin, de diabète, ou prise d'anticoagulants).

3.11.1.5. Appréciation de la revue de la littérature

La preuve d'un bénéfice thérapeutique de SpaceOAR^{MD} par rapport à l'exposition à la radiothérapie sans espaceur pour le cancer de la prostate est issue d'un ECR ayant entraîné trois publications [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017; Mariados *et al.*, 2015] et une revue des données publiées [Karsh *et al.*, 2018]. Les issues cliniques comprennent les complications liées à la toxicité rectale, à la toxicité urinaire et à la fonction sexuelle, ainsi que la composante associée de la qualité de vie du patient. Les résultats de ces publications présentent des données mesurées sur un maximum de 36 mois, où plusieurs erreurs méthodologiques ont été soulevées et une perte importante relative au suivi a été rapportée (voir la [section 3.1.1](#)).

Les études économiques retenues présentent plusieurs forces et faiblesses. Seule l'étude la plus récente de Levy et ses collaborateurs [2019] a pris en compte l'ensemble des issues cliniques étudiées plutôt que seulement la toxicité rectale, ce qui peut être expliqué par le moment de publication des différents articles de l'essai clinique pivot (2015 à 2018). Les intrants des modèles d'évaluation économique de cette technologie sont variables, ce qui est approprié compte tenu des différents contextes de soins et d'utilisation des ressources qui dépendent de la population/localisation des études. Des analyses de sensibilité appropriées ont été effectuées.

Les modèles d'analyse économique sont parfois dérivés de présuppositions peu transposables. En effet, 2 études ont présumé un effet thérapeutique à long terme de SpaceOAR^{MD} sans données probantes pour appuyer cet énoncé [Levy *et al.*, 2019; Hutchinson *et al.*, 2016]. Les présuppositions concernant les proportions de complications par toxicité rectale selon leur sévérité différaient d'une étude à l'autre, mais également certaines données cliniques [Forero *et al.*, 2018; Karsh *et al.*, 2018], et étaient basées sur une étude datant de 2002 [Zelevsky *et al.*, 2002] pour Vanneste et ses collaborateurs [2015].

Deux études n'ont pas précisé de perspective dans la modélisation économique [Hutchinson *et al.*, 2016; Vanneste *et al.*, 2015] et une seule semble avoir considéré une perspective sociétale [Hutchinson *et al.*, 2016].

Du côté de la modélisation économique, le modèle de Markov de Levy et ses collaborateurs [2019] est complexe et semble intégrer un arbre décisionnel au départ où tous les individus passent par un état de toxicité aiguë avant d'être sujets à une toxicité tardive. Le modèle de Markov de Vanneste et ses collaborateurs [2015] a seulement 3 états de santé et ne considère que la toxicité gastro-intestinale (grade ≥ 2). De plus, le modèle économique de cette étude a été publié sans qu'on y inclue les données cliniques de phase III sur l'espaceur d'intérêt. La décision d'Hutchinson et ses collaborateurs [2016] d'effectuer une évaluation économique au moyen d'une analyse décisionnelle sur un horizon de 10 ans à partir de données cliniques mesurées sur 15 mois peut être remise en question.

L'évaluation économique de Levy et ses collaborateurs [2019] a un plus haut niveau de preuve en raison de sa modélisation et de sa considération d'un grand nombre d'intrants avec les données cliniques les plus récentes, bien que certaines de ses présuppositions ne soient pas appuyées. Cependant, elle simule un contexte américain plutôt que canadien.

Les faiblesses méthodologiques et de transférabilité des études économiques retenues font en sorte qu'il n'est pas possible d'inférer l'efficience de SpaceOAR^{MD} en contexte québécois.

L'évaluation économique du rapport d'ETS de Forero et ses collaborateurs [2018] présente une analyse coût-efficacité qui semble avoir été construite à partir d'une analyse d'impact budgétaire. Cette dernière considère un horizon temporel court (15 mois) et l'analyse coût-efficacité n'était également pas détaillée (pas de modélisation).

3.11.1.6. En résumé

Deux études économiques ayant évalué l'efficience d'espaceurs d'hydrogel chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate traités soit en radiothérapie externe sans précision (États-Unis) ou avec RCMi (Pays-Bas) ont rapporté des résultats d'analyses coût-utilité. Les RCUi semblent indiquer que SpaceOAR^{MD} peut être efficace selon certains seuils d'efficience ($\approx 96\,000$ \$ US [$\approx 123\,000$ \$ CA] et $\approx 55\,800$ € [$\approx 93\,000$ \$ CA] par QALY gagné). Une étude économique américaine avec une modélisation par analyse décisionnelle a rapporté que l'utilisation de l'espaceur entraînerait des économies pour une équivalence de bénéfices chez des patients exposés à la SABR à haute dose en présumant une diminution du risque de toxicité rectale (mesurée sur 15 mois) maintenue sur 10 ans.

Toutefois, ces résultats sont associés à une incertitude importante, particulièrement pour les données d'efficacité et d'innocuité à long terme pour cette technologie. Dans une optique de transférabilité, il faut considérer ces résultats avec une certaine réserve étant donné les disparités pouvant exister entre les différents systèmes de santé.

Les résultats d'une analyse économique d'une institution québécoise (CUSM) laissent entendre, en présumant une valeur thérapeutique de SpaceOAR^{MD} pour diminuer le risque de toxicité rectale de grade ≥ 2 (-1,5 %), que cette technologie médicale n'est pas efficace chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et traités avec radiothérapie externe hypofractionnée ($\approx 190\,000$ \$ pour un événement de toxicité rectale de grade ≥ 2 évité).

3.12. Consultation – Perspective des experts

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) afin d'apprécier la valeur thérapeutique de SpaceOAR^{MD}.

Plusieurs enjeux ont été soulevés lors de l'évaluation de ce dossier. Notamment, les experts consultés se sont dits préoccupés par :

- le besoin de réduire la toxicité rectale chez les patients atteints du cancer de la prostate traités par radiothérapie;
- le fait que la fréquence et la sévérité de la toxicité rectale semblent plus importantes dans la pratique clinique que celles rapportées dans la littérature;
- la complexité relative de l'intervention ainsi que l'expérience et l'expertise nécessaires à l'application de l'hydrogel;
- les effets indésirables et les complications rares mais non négligeables liés à l'hydrogel et à l'intervention, notamment ceux répertoriés dans les données de pharmacovigilance dans la population ou dans les publications scientifiques;
- le fait que certains patients à risque accru de toxicité rectale due à la radiothérapie pourraient également être à risque accru d'effets indésirables liés à l'intervention;
- le fait que l'équipement d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est nécessaire pour visualiser l'espaceur d'hydrogel et ainsi assurer une bonne délinéation des contours anatomiques lors de la planification du traitement; cela requiert des ajustements dans l'organisation des services de radiothérapie et dans les processus opérationnels (*workflow*);
- la faiblesse des données concernant l'utilité clinique, notamment l'absence de suivi suffisant pour détecter la toxicité rectale tardive (> 3 ans), le risque de biais ou l'effet placebo pour les résultats de qualité de vie, lesquels ne sont pas tous en adéquation avec les résultats de toxicité et de dosimétrie;
- les coûts non négligeables de l'intervention.

Néanmoins, les experts consultés ont reconnu que cette technologie en émergence revêt un caractère prometteur. Malgré l'incertitude entourant la sélection des patients appropriés et la démonstration de son utilité clinique chez ces derniers, certains sont d'avis que l'hydrogel pourrait avoir une certaine utilité chez des patients rigoureusement sélectionnés. Par exemple, son emploi pourrait être envisagé pour ceux dont la condition médicale susceptible d'augmenter de manière très importante le risque de toxicité rectale ou chez ceux pour lesquels des déviations importantes aux contraintes de dose rectales sont rencontrées (probabilité de toxicité de grade 3 attendue > 5 %) lors de la planification du traitement. L'hydrogel demeurerait néanmoins contre-indiqué dans les cas suivants : la présence d'un trouble de saignement actif ou d'une coagulopathie cliniquement significative et non réversible pour la procédure d'injection, un risque élevé d'avoir de la difficulté à créer un espace pour l'implantation de l'hydrogel, un traitement antérieur avec risque élevé d'adhérences (HIFU, cryothérapie, RT), une maladie localement avancée

avec envahissement significatif de l'espace rectoprostatique et l'impossibilité à subir un examen d'IRM de planification. De plus, les experts consultés reconnaissent que l'hydrogel SpaceOAR^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traité par curiethérapie.

DISCUSSION

Le présent document avait pour objectif d'évaluer l'innocuité, l'efficacité clinique, l'utilité clinique ainsi que l'efficience de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} pour les patients atteints d'un cancer de la prostate qui doivent subir une radiothérapie prostatique. L'injection de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} entre la prostate et le rectum vise principalement à réduire la toxicité rectale induite par la radiothérapie prostatique, en agissant comme un espaceur qui éloigne le rectum des hautes doses de radiation.

Les contextes d'utilisation de l'hydrogel abordés par l'évaluation sont la radiothérapie externe (RCMI, VMAT et SABR) et la curiethérapie combinée ou non à une radiothérapie externe. Par contre, la plupart des études retenues ont examiné l'utilisation de l'espaceur rectal dans le cadre de la radiothérapie conventionnelle (RCMI et VMAT) avec escalade de dose.

Besoin à combler

Les récents progrès cliniques en radiothérapie prostatique avaient pour objectif d'améliorer le ratio thérapeutique (*therapeutic ratio*) en raccourcissant la durée du traitement par l'augmentation de la dose biologiquement efficace (soit par escalade de dose, soit par hypofractionnement) [Trifiletti *et al.*, 2016]. L'escalade de dose et l'hypofractionnement sont toutefois limités par l'augmentation de la toxicité rectale qu'ils peuvent engendrer. Néanmoins, l'utilisation des techniques de radiothérapie avancées, telles que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) [Michalski *et al.*, 2013], l'arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) et les méthodes de guidage par l'image (RTGI), a permis de limiter la toxicité gastro-intestinale qui en résulte. La curiethérapie constitue une autre technique pour réduire la toxicité de la radiothérapie.

Les experts consultés ont rapporté que, malgré l'utilisation des techniques avancées de radiothérapie externe qui contribuent grandement à réduire la toxicité radio-induite, il y a un besoin de la limiter encore davantage puisque, dans la pratique clinique, trop de patients développent encore une toxicité tardive nécessitant parfois une intervention chirurgicale. Ce type de complication peut apparaître plusieurs années après le traitement de radiothérapie et elle n'est pas toujours décelée dans les études présentant un court suivi. Par exemple, il n'est pas rare de voir des patients développer une toxicité rectale 3-4 ans plus tard, voire 5-6 ans pour la toxicité urinaire. Les experts précisent que ces complications ont de réels impacts sur la qualité de vie des patients.

L'ajout à l'arsenal thérapeutique d'outils complémentaires qui pourraient aider à réduire davantage la toxicité rectale observée viendrait combler un besoin, surtout chez les patients qui sont à risque accru de développer ce type de complication. Précisons toutefois que les patients les plus susceptibles de développer de la toxicité rectale sont souvent exclus des études cliniques sur SpaceOAR^{MD}. Cela pourrait expliquer en partie l'impression ressentie par les cliniciens que la toxicité rectale observée dans la pratique clinique est plus importante que ce qui est rapporté dans les essais cliniques.

Intervention

La littérature laisse supposer que l'hydrogel est relativement facile à implanter avec un taux de succès généralement de 99 %. Toutefois, dans la pratique, les experts consultés rapportent qu'il s'agit d'une intervention plus complexe qu'elle ne paraît dans la littérature et qu'elle n'est pas toujours bien tolérée par les patients. Elle nécessite une certaine expérience avec les interventions transpérinéales (par exemple, implantation de marqueurs fiduciaires ou de grains de curiethérapie et biopsie prostatique) et une courbe d'apprentissage est à prévoir (entre 6 et 12 cas selon l'avis d'un expert consulté et jusqu'à 32 cas selon la littérature). Les experts consultés conviennent également qu'il s'agit d'une intervention plus complexe que la pose de fiduciaires, par exemple, et que des échecs à l'implantation peuvent survenir en dépit de l'expérience de l'utilisateur. Afin d'atténuer le risque d'échec, la FDA recommande que le fabricant déploie un programme de formation des nouveaux utilisateurs¹⁹.

Échecs à l'implantation

Des échecs d'implantation de l'hydrogel ont été rapportés et peuvent être liés à des problèmes d'adhérences, empêchant la création de l'espace nécessaire pour recevoir l'hydrogel lors de l'étape d'hydrodissection. Les adhérences peuvent être causées par des traitements antérieurs (par exemple la radiothérapie, les ultrasons focalisés de haute intensité [HIFU] et la cryothérapie) dans la région de l'implantation. Parmi les échecs d'implantation rapportés, on compte également des cas de pénétration de l'aiguille dans la paroi rectale qui nécessitent l'abandon de l'intervention en raison des risques d'infection. Des injections accidentelles dans la paroi rectale peuvent également être responsables de nécrose de la muqueuse rectale, d'inconfort rectal, de douleur périnéale et d'incontinence fécale. Des injections dans d'autres organes comme l'urètre, la vessie et la prostate sont également possibles, pouvant entraîner des complications comme la rétention urinaire, l'infection ou l'abcès prostatique.

Innocuité

L'innocuité de l'hydrogel et de l'intervention paraît très bonne dans le contexte d'un essai clinique *randomisé* (effets indésirables transitoires sans grande gravité). Par contre, des données de pharmacovigilance provenant de la banque MAUDE de la FDA ont notamment révélé des cas de décès, de choc anaphylactique, d'embolie pulmonaire, de perforation rectale par l'hydrogel, d'urosepsis grave et de fistule recto-urétrale ou périrectale nécessitant une colostomie. Cependant, comme le soulignent Aminsharifi et ses collaborateurs [2019], il existe des lacunes inhérentes à la banque MAUDE, notamment le fait de disposer de données limitées sur l'expérience des médecins et le volume de cas, ainsi que l'absence de caractéristiques détaillées des patients et des maladies. Par conséquent, il est difficile de déterminer la cause exacte de ces événements indésirables. Leur incidence réelle est également inconnue; il est donc encore difficile d'analyser statistiquement les facteurs de risque associés à ces événements.

¹⁹ Food and Drug Administration (FDA). Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo) – SpaceOAR System [site Web]. Disponible à : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/denovo.cfm?ID=DEN140030>.

De plus, bien que la banque de données MAUDE repose sur la déclaration volontaire des complications et que cela implique un risque de sous-déclaration, les événements semblent plutôt rares si on tient compte du fait que plus de 47 822 systèmes d'hydrogel SpaceOAR^{MD} ont été commercialisés seulement aux États-Unis entre 2015 et mars 2019 [Babayan *et al.*, 2020].

Néanmoins, ces effets indésirables sont jugés préoccupants par les experts consultés et peuvent, dans certains cas, retarder la radiothérapie de plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Pour ces raisons, les experts considèrent que l'implantation de SpaceOAR^{MD} n'est pas une intervention banale et appropriée pour tous les patients traités par radiothérapie. Il s'agit d'une intervention effractive qui devrait être effectuée par des médecins expérimentés et réservée aux patients les plus susceptibles d'en tirer un grand bénéfice. Une analyse bénéfice-risque doit donc précéder chaque implantation.

Aspects organisationnels

D'un point de vue organisationnel, l'implantation de l'hydrogel s'intègre bien dans la pratique clinique puisqu'elle se fait au même moment que celle des marqueurs fiduciaires et ne requiert que quelques minutes supplémentaires (environ 6 minutes de l'insertion au retrait de l'aiguille [Hatiboglu *et al.*, 2012]). Par contre, elle nécessite l'ajout d'un autre type d'imagerie (IRM) que celle utilisée normalement pour la planification du traitement de radiothérapie (TDM). L'hydrogel étant difficilement visible à la tomодensitométrie, le recalage multimodal avec l'IRM s'avère nécessaire.

L'ajout d'un examen d'IRM dans le processus opérationnel pourrait être difficile pour les centres de radiothérapie qui ne possèdent pas d'appareil d'IRM de planification (destiné spécifiquement à la radio-oncologie), soit la majorité (9/13) de ceux-ci. Seuls les quatre centres suivants en possèdent un : le CUSM, le CHUM, l'Hôpital Charles-Le Moyne et l'Hôtel-Dieu de Lévis. Les centres qui n'ont pas accès à un tel appareil devront passer par le service d'imagerie régulier de l'hôpital. Selon un expert consulté, la fusion des images d'IRM et de TDM de planification obtenues dans des installations non identiques pourrait réduire la précision du plan de traitement. L'accès aux appareils d'IRM pourrait également devenir un enjeu si un grand volume de patients supplémentaires devait avoir recours à une IRM de planification.

Effet de l'hydrogel sur la dose et la toxicité rectales lors d'une RT standard

La toxicité rectale est le principal facteur limitant de la radiothérapie pour le cancer de la prostate. Elle est attribuable à la proximité du rectum et de la prostate. Il est bien documenté que la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 est corrélée au volume de la paroi rectale antérieure ou du rectum recevant une dose plus élevée, en particulier le volume recevant ≥ 70 Gy (V70) [Maki *et al.*, 2016; Michalski *et al.*, 2013; Vargas *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2002]. Notamment, Michalski et ses collaborateurs [2013] rapportent que, si ≥ 15 % du rectum reçoit ≥ 70 Gy, le risque de toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 est presque 2 fois plus élevé.

Dans l'essai clinique *randomisé* pivot [Mariados *et al.*, 2015] comme dans plusieurs autres études de radiothérapie normofractionnée incluses dans le présent document, la réduction du V70 rectal a été le résultat principal pour juger de l'efficacité de l'hydrogel. Ces études ont toutes montré une diminution significative du V70 et cette baisse a été d'au moins 25 % chez 94 % à 97 % des patients [Chao *et al.*, 2019b; Mariados *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2013; Hatiboglu *et al.*, 2012]. Malgré cette baisse significative, le V70 était en deçà du seuil de 15 % dans la majorité des études, même en l'absence d'hydrogel. Il est donc primordial de déterminer si une baisse de la dose rectale par l'hydrogel se traduit véritablement par une diminution de la toxicité rectale, mesure de l'utilité clinique.

Peu d'études ont examiné l'effet de l'hydrogel sur la toxicité rectale aiguë (4 études) et/ou tardive (3 études). Dans l'ensemble des études, il n'y a pas eu d'effet sur la toxicité aiguë de grade ≥ 2 . Par contre, les deux tiers des études ont rapporté une diminution significative de l'incidence cumulative de la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 et de la rectite tardive de grade 2, de l'ordre de 6 % et 7 %, respectivement. Cependant, seulement 1 (0,4 %) des 238 patients traités sans hydrogel dans ces études a développé une toxicité rectale tardive de grade 3. Globalement, l'impact clinique de l'hydrogel sur la toxicité rectale est donc jugé faible. Toutefois, comme il a été mentionné précédemment, les experts estiment que l'impact pourrait être plus grand dans la pratique clinique en raison d'une incidence possiblement plus élevée des cas de toxicité nécessitant une intervention chirurgicale.

Effet de l'hydrogel sur la qualité de vie intestinale

Selon l'ECR pivot, l'hydrogel pourrait diminuer le risque d'une détérioration minimalement importante (faible) de la qualité de vie intestinale à 3 ans. Bien que ce résultat soit en adéquation avec la diminution de la dose-volume rectale et de la toxicité rectale, le niveau de preuve associé demeure faible, notamment en raison de certaines lacunes méthodologiques.

Les données de qualité de vie de l'ECR sont des résultats secondaires ou exploratoires et il n'y a pas d'information rapportée sur le nombre de données manquantes à chacune des visites, sauf pour le suivi prolongé à 3 ans qui compte une forte attrition (37 %). De plus, soulignons qu'il n'est pas exclu qu'un effet placebo puisse être présent lorsque la qualité de vie est mesurée chez des patients qui connaissent le traitement reçu ou lorsque le questionnaire est dirigé par un intervieweur impliqué dans l'administration du traitement [Higgins *et al.*, 2019]. Dans l'ECR pivot, bien que l'affectation à l'intervention ait été dissimulée aux patients, on ne peut établir clairement comment le secret d'attribution à l'intervention a été assuré pendant l'intervention ni si et comment il a été maintenu dans le temps (jusqu'à 3 ans). Un expert utilisateur croit également que les patients qui reçoivent l'hydrogel sont parfaitement conscients du traitement reçu, même s'il leur a été dissimulé. Ces lacunes méthodologiques s'appliquent à l'ensemble des données de qualité de vie de l'ECR.

Effet de l'hydrogel sur la dose et la toxicité urinaires ainsi que sur la qualité de vie urinaire lors d'une RT standard

La vessie constitue également un organe à risque lors de la radiothérapie de la prostate. Deux études ont rapporté que l'hydrogel pourrait augmenter quelque peu la dose reçue par la vessie [Pinkawa *et al.*, 2018; Weber *et al.*, 2012]. Le déplacement de la prostate vers l'avant pourrait expliquer le phénomène [Weber *et al.*, 2012]. Par contre, chez la majorité des patients [Weber *et al.*, 2012] et dans la majorité des études, dont l'ECR pivot, l'hydrogel n'a pas d'effet significatif sur la dosimétrie urinaire. Aucun effet positif ou négatif de l'hydrogel sur la toxicité urinaire aiguë et tardive de grade ≥ 2 n'a d'ailleurs été rapporté pour la radiothérapie standard (RCMI-GI et VMAT-GI).

Néanmoins, les résultats sur la qualité de vie urinaire mesurée lors du suivi prolongé de l'ECR pivot montrent un meilleur maintien de cette qualité sur 3 ans pour les patients ayant reçu l'hydrogel. Les experts consultés se sont toutefois montrés sceptiques par rapport à ce résultat dont on ignore le fondement scientifique. Ils ont jugé qu'il pourrait très bien s'agir d'un effet placebo. Ce résultat n'est en adéquation ni avec les résultats dosimétriques ni avec ceux de toxicité urinaire, ce qui ajoute au scepticisme des experts.

Effet de l'hydrogel sur la dose au bulbe pénien et la qualité de vie sexuelle

En ce qui concerne la qualité de vie sexuelle, les mêmes lacunes méthodologiques que pour la qualité de vie intestinale et urinaire s'appliquent. L'analyse secondaire de l'ECR a montré une diminution statistiquement significative de la dose-volume au bulbe pénien, qui, somme toute, est demeurée faible avec ou sans hydrogel. Par contre, on n'a pas pu établir de corrélation entre la dose-volume au bulbe pénien et le changement au score sommaire de qualité de vie sexuelle qui, globalement, est demeuré le même 3 ans après la radiothérapie.

Ensuite, au terme du suivi prolongé de l'ECR, les patients qui avaient une meilleure qualité de vie sexuelle initiale, fondée sur un seuil EPIC ≤ 60 (possiblement arbitraire), ont fait l'objet d'une analyse de sous-groupe exploratoire. Cette analyse ne comptait que très peu de patients (24 % de l'échantillon de départ) et soulève des questionnements, notamment à propos du test utilisé. De plus, une telle analyse exploratoire est jugée insuffisante pour tirer des conclusions définitives à partir des données présentées.

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation

La SABR est une modalité de radiothérapie ultrahypofractionnée encore relativement peu utilisée au Québec pour le traitement du cancer de la prostate, bien que les experts affirment qu'elle pourrait devenir le standard de pratique en radiothérapie prostatique dans les années à venir. La SABR à forte dose (> 50 Gy) entraîne davantage de toxicité [Kim *et al.*, 2014a] et ne serait pas utilisée (hors protocole) au Québec pour le cancer de la prostate localisé. Quant à la SABR à faible dose (< 50 Gy), elle n'augmente pas la toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire par rapport à la radiothérapie standard avec fractionnement conventionnel ou modéré [Brand *et al.*, 2019; Widmark *et al.*, 2019]. Selon les experts consultés, cela n'en ferait donc pas une indication particulière de l'hydrogel, contrairement à ce que d'autres ont avancé [Chung *et al.*, 2019].

Une seule étude portant sur la SABR à faible dose (37,5-40 Gy en 5 fx) a évalué l'effet de l'hydrogel sur la toxicité [Zelevsky *et al.*, 2019]. Elle révèle que l'utilisation de l'hydrogel est associée à une diminution statistiquement significative de la toxicité tardive gastro-intestinale et génito-urinaire de grade 2-3. Cette étude rétrospective n'a pas présenté de résultats de dosimétrie et elle comporte un risque sérieux de biais. De plus, le résultat de la toxicité génito-urinaire n'est pas en adéquation avec l'absence d'effet sur la dosimétrie urinaire (vessie et urètre) présentée dans d'autres études [King *et al.*, 2018; Ruggieri *et al.*, 2015].

Population à risque accru de toxicité rectale

Selon Cancer Care Ontario, la sélection des patients appropriés pour recevoir l'hydrogel reste à définir, mais elle peut inclure ceux qui présentent un risque initial accru de toxicité rectale [Chung *et al.*, 2019]. Par contre, CCO ne définit pas ces patients. Certaines situations ont été rapportées par les experts consultés et la littérature comme étant des facteurs de risque de toxicité rectale radio-induite, notamment la maladie inflammatoire de l'intestin (par exemple, maladie de Crohn et colite ulcéreuse) [Morgan *et al.*, 2020; Tromp et Christie, 2015; Budaus *et al.*, 2012], le diabète [Budaus *et al.*, 2012; Skwarchuk *et al.*, 2000; Herold *et al.*, 1999] ainsi que la maladie vasculaire [Hamstra *et al.*, 2013] et la prise d'anticoagulants [Dinh *et al.*, 2020; Morgan *et al.*, 2020; Hamstra *et al.*, 2013]. La question visant à déterminer si l'hydrogel peut aider à administrer en toute sécurité la radiothérapie aux patients souffrant de ces maladies n'a pas encore été bien étudiée [Karsh *et al.*, 2018]. Seulement quelques études de cas ont été repérées concernant l'utilisation de l'hydrogel chez des patients présentant l'un de ces facteurs de risque et, dans tous les cas, il s'agissait de la maladie inflammatoire de l'intestin [Sanmamed *et al.*, 2019; Trager *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2017]. Les experts consultés anticipent un plus grand bénéfice pour ces patients que pour ceux qui présentent un risque moindre de toxicité rectale. Dans certains cas, l'hydrogel pourrait peut-être même permettre de traiter des patients chez qui la radiothérapie avait été écartée en raison du risque élevé de toxicité rectale.

Contre-indications

S'il a été démontré que l'utilisation de l'espaceur d'hydrogel réduit la toxicité rectale (avantage), elle ne doit pas en soi compromettre le traitement ni entraîner de complication supplémentaire (risque). Dans certaines situations, les risques de complication procédurale excèdent les avantages, comme dans les cas de troubles de saignement actif ou de coagulopathie cliniquement significative [Muller *et al.*, 2016]. De même, un cancer de la prostate localement avancé [Muller *et al.*, 2016], un envahissement rectal évident ou l'extension T3 postérieure visible [NCCN, 2019] entraîneraient des risques de dissémination des cellules tumorales lors de l'application de l'hydrogel, en plus de possiblement compromettre la création de l'espace rectoprostatique.

Par ailleurs, bien que des cas d'application de l'hydrogel après un traitement antérieur de la prostate (RT, cryothérapie, HIFU) aient été rapportés dans la littérature, la présence d'adhérences associée à cette condition peut rendre l'injection difficile, voire impossible, ce qui en ferait une contre-indication relative de l'hydrogel [Muller *et al.*, 2016]. Enfin, d'autres mises en garde doivent être faites concernant l'utilisation de l'hydrogel chez des patients présentant une maladie infectieuse active dans la zone d'injection (à traiter avant

l'implantation) ou chez des patients prenant des anticoagulants (arrêt généralement possible) [Muller *et al.*, 2016]. Finalement, la maladie inflammatoire de l'intestin, une condition à risque accru d'ulcération, de fistule et de saignement, peut être perçue par certains comme une contre-indication relative de l'hydrogel [Muller *et al.*, 2016] et par d'autres comme une indication potentielle (avis des experts consultés).

Volet économique

La majorité des résultats publiés concernant l'évaluation de l'efficacité de SpaceOAR^{MD} chez une population de patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et exposés à une radiothérapie semble indiquer que l'utilisation de cette technologie pourrait entraîner des coûts considérables pour obtenir un bénéfice en santé incertain. Ces coûts seraient de l'ordre de 93 000 \$ CA à 191 000 \$ CA par QALY gagné ou complication liée à la radiothérapie évitée [Levy *et al.*, 2019; Forero *et al.*, 2018; Hutchinson *et al.*, 2016; Vanneste *et al.*, 2015]. De plus, outre les limites rattachées aux études économiques, l'incertitude associée à la faiblesse de la preuve clinique par rapport aux données d'efficacité et d'innocuité à long terme entraîne une grande variabilité des résultats d'analyses d'efficacité.

Un sous-groupe d'individus présentant des facteurs de risque accru de toxicité rectale pourrait être ciblé pour bénéficier davantage de l'implantation de l'hydrogel, ce qui pourrait contribuer à maximiser l'efficacité de l'intervention. Toutefois, le manque de données probantes concernant ces individus ne permet pas d'évaluer l'efficacité au moyen d'un modèle économique. Par ailleurs, le prix de l'espaceur et d'autres aspects cliniques et organisationnels entourant cette intervention, notamment la nécessité d'effectuer une IRM de planification et le risque d'effets indésirables liés à l'injection de l'hydrogel, sont des considérations économiques importantes. L'obtention de données en contexte de soins pour ce groupe d'individus ciblés pourrait permettre de confirmer le bénéfice clinique anticipé de l'intervention et d'en évaluer l'efficacité.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Principaux constats de l'évaluation

L'intégration des données scientifiques, expérientielles et contextuelles a permis de formuler les constats suivants :

- il existe un besoin de réduire la toxicité rectale liée à la radiothérapie, particulièrement chez les patients à risque accru de toxicité rectale, même si d'autres moyens sont utilisés pour diminuer cette toxicité (guidage par l'image, marqueurs fiduciaires, technique de radiothérapie [VMAT, curiethérapie]); l'hydrogel SpaceOAR^{MD} est un moyen complémentaire;

Utilité clinique

- l'hydrogel permet de réduire la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 (lors d'une RCMI, d'une VMAT [niveau de preuve modéré] ou d'une SABR à faible dose [niveau de preuve faible]) et de mieux préserver la qualité de vie intestinale (données disponibles pour la RCMI uniquement [niveau de preuve faible]);
- bien que l'impact clinique de la réduction de la toxicité rectale puisse paraître faible d'un point de vue populationnel, l'évitement d'une toxicité de grade ≥ 2 peut avoir un grand impact d'un point de vue individuel;
- l'hydrogel pourrait réduire la toxicité génito-urinaire tardive de grade ≥ 2 (seulement lors d'une SABR à faible dose [niveau de preuve modéré]) et améliorer la qualité de vie urinaire (données disponibles pour la RCMI uniquement [niveau de preuve faible]); par contre, les experts soulignent l'absence de fondement scientifique pour expliquer ces effets et la faiblesse de la preuve;
- globalement, l'hydrogel n'a pas d'effet sur la qualité de vie sexuelle (données disponibles pour la RCMI uniquement [niveau de preuve faible]). Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse se prononcer sur un tel effet pour des patients ayant une meilleure qualité de vie sexuelle à la base;
- l'hydrogel n'a pas d'effet sur la toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire lorsqu'il est utilisé lors d'une curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une radiothérapie externe (niveau de preuve faible). Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse se prononcer sur l'effet de l'hydrogel sur la toxicité gastro-intestinale chez les patients traités par curiethérapie à bas débit de dose;

Intervention

- l'intervention est rapide, se fait sous anesthésie locale et au même moment que l'implantation des marqueurs fiduciaires et elle n'implique pas de visite supplémentaire pour le patient; par contre, elle peut être mal tolérée par certains d'entre eux;

- une IRM est nécessaire pour procéder à la planification de traitement après l'implantation de l'hydrogel; la majorité des centres de radiothérapie du Québec ne possèdent pas d'appareil d'IRM destiné spécifiquement à la radio-oncologie et devront donc passer par le service d'imagerie de l'hôpital;
- l'intervention est sujette à une courbe d'apprentissage, mais elle serait plus difficile à bien maîtriser que ne le laisse supposer la littérature; bien que les cliniciens possédant de l'expérience avec les interventions transpérinéales puissent être à l'aise plus rapidement avec la technique, il s'agit d'une intervention plus difficile et risquée que l'implantation de marqueurs fiduciaires;
- les effets indésirables procéduraux suivant l'application de l'hydrogel ne sont pas négligeables et remettent en question l'équilibre entre les bénéfices et les risques de l'intervention;
- l'équilibre entre les bénéfices et les risques de l'intervention n'est pas favorable pour tous les patients;

Volet économique

- les données d'efficience laissent supposer que l'intervention entraîne des coûts non négligeables et sont associées à une incertitude considérable par rapport aux données d'efficacité et d'innocuité à long terme.

Résumé des délibérations

À l'issue de l'analyse des meilleures données disponibles, compte tenu de l'importante incertitude relative à la valeur thérapeutique, les membres du Comité d'excellence clinique en services de santé (CEC – santé) de l'INESSS considèrent que le financement public de SpaceOAR^{MD} ne constitue pas une option juste et raisonnable. Des données supplémentaires sont jugées nécessaires pour soutenir l'introduction de cette technologie.

Motifs de la position unanime

- la faiblesse des données, incluant l'absence de données pour les groupes jugés plus à risque de toxicité rectale;
- le rapport risque-bénéfice qui ne semble pas en faveur de l'utilisation de la technologie;
- la possibilité de complications majeures pour les patients;
- la possibilité d'un risque de complications augmenté pour les patients à risque accru de toxicité rectale;
- le bénéfice dosimétrique observé (parfois majeur) dans les données présentées qui ne semble apporter qu'un faible bénéfice clinique;
- la contradiction entre les positions émises par d'autres organisations;
- la possible difficulté d'avoir accès à l'IRM.

Recommandation

En raison de l'importante incertitude relative à la valeur thérapeutique de SpaceOAR^{MD}, l'INESSS estime que cette modalité de traitement ne devrait être offerte que dans un contexte expérimental. Davantage de données d'efficacité et d'innocuité sont requises pour soutenir l'introduction de cette technologie.

RÉFÉRENCES

- Afkhami Ardekani M et Ghaffari H. Optimization of prostate brachytherapy techniques with polyethylene glycol-based hydrogel spacers: A systematic review. *Brachytherapy* 2020;19(1):13-23.
- Alongi F, Cozzi L, Arcangeli S, Iftode C, Comito T, Villa E, et al. Linac based SBRT for prostate cancer in 5 fractions with VMAT and flattening filter free beams: Preliminary report of a phase II study. *Radiat Oncol* 2013;8:171.
- Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: Review of the Manufacturer and User Facility Device Experience database. *J Endourol* 2019;33(10):868-71.
- Augmenix Inc. Système SpaceOAR®. Code de produit SO-3101. Mode d'emploi. Bedford, MA : Augmenix Inc.; 2017. Disponible à : http://www.spaceoar.com/assets/LCN-80-3101-001-Rev-C_SpaceOAR-System-10mL-IFU-CAN_FR.pdf.
- Babayan RK, Steinberg ML, Miller LE. Re: Aminsharifi et al., Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: Review of the Manufacturer and User Facility Device Experience database (From: Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, et al., *J Endourol* 2019;33:868-871). *J Endourol* 2020;34(2):240-1.
- Berlin A, Di Tomasso A, Ballantyne H, Patterson S, Lam T, Sundaramurthy A, et al. Use of hydrogel spacer for improved rectal dose-sparing in patients undergoing radical radiotherapy for localized prostate cancer: First Canadian experience. *Can Urol Assoc J* 2017;11(12):373-5.
- Beydoun N, Bucci JA, Chin YS, Malouf D, Enari E, Painter SD. First report of transperineal polyethylene glycol hydrogel spacer use to curtail rectal radiation dose after permanent iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12(4):368-74.
- Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): Acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1531-43.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Budaus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;61(1):112-27.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Hydrogel spacers for patients with prostate cancer: A review of clinical-and cost-effectiveness. CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa, ON : CADTH; 2019. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1069%20Space%20OAR%20Hydrogel%20Final.pdf>.
- Chao M, Bolton D, Lim Joon D, Chan Y, Lawrentschuk N, Ho H, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Biochemical control and the impact of transurethral resection of the prostate and hydrogel spacer insertion on toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019a;63(3):415-21.
- Chao M, Lim Joon D, Khoo V, Lawrentschuk N, Ho H, Spencer S, et al. The use of hydrogel spacer in men undergoing high-dose prostate cancer radiotherapy: results of a prospective phase 2 clinical trial. *World J Urol* 2019b;37(6):1111-6.
- Chao M, Ow D, Ho H, Chan Y, Joon DL, Spencer S, et al. Improving rectal dosimetry for patients with intermediate and high-risk prostate cancer undergoing combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy with hydrogel space. *J J Contemp Brachytherapy* 2019c;11(1):8-13.
- Chao M, Ho H, Chan Y, Tan A, Pham T, Bolton D, et al. Prospective analysis of hydrogel spacer for patients with prostate cancer undergoing radiotherapy. *BJU Int* 2018;122(3):427-33.
- Chung P, Brown J, D'Souza D, Koll W, Morgan S. Biodegradable rectal spacers for prostate cancer radiotherapy. Program in Evidence-based Care Recommendation Report No. 21-5. Toronto, ON : Cancer Care Ontario (CCO); 2019. Disponible à : <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc21-5f.pdf>.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Dinh TT, Lee HJ Jr, Macomber MW, Apisarnthanarax S, Zeng J, Laramore GE, et al. Rectal hydrogel spacer improves late gastrointestinal toxicity compared to rectal balloon immobilization after proton beam radiation therapy for localized prostate cancer: A retrospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(3):635-43.
- Drummond MF et Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996;313(7052):275-83.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2^e éd. New York, NY : Oxford University Press; 1997.

- Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or ¹²⁵I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):338-45.
- Eckert F, Alloussi S, Paulsen F, Bamberg M, Zips D, Spillner P, et al. Prospective evaluation of a hydrogel spacer for rectal separation in dose-escalated intensity-modulated radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *BMC Cancer* 2013;13:27.
- Faria SL, Neto OB, Cury F, Shenouda G, Russel R, Souhami L. Moderate hypofractionated external beam radiotherapy alone for intermediate risk prostate cancer: Long term outcomes. *Can J Urol* 2016;23(2):8209-14.
- Faria S, Dal Pra A, Cury F, David M, Duclos M, Freeman CR, Souhami L. Treating intermediate-risk prostate cancer with hypofractionated external beam radiotherapy alone. *Radiother Oncol* 2011;101(3):486-9.
- Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, Bosch W, Michalski J. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):195-202.
- Forero DF, Almeida ND, Dendukuri N. Hydrogel Spacer to reduce rectal toxicity in prostate cancer radiotherapy: a health technology assessment. Montréal, Qc : Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); 2018. Disponible à : <https://muhc.ca/sites/default/files/micro/m-TAU/SpaceOAR.pdf>.
- Habl G, Hatiboglu G, Edler L, Uhl M, Krause S, Roethke M, et al. Ion Prostate Irradiation (IPI) – A pilot study to establish the safety and feasibility of primary hypofractionated irradiation of the prostate with protons and carbon ions in a raster scan technique. *BMC Cancer* 2014;14:202.
- Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Gross E, Hudes R, et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):e7-e15.
- Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: Final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):976-85.
- Hamstra DA, Stenmark MH, Ritter T, Litzenberg D, Jackson W, Johnson S, et al. Age and comorbid illness are associated with late rectal toxicity following dose-escalated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1246-53.
- Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallée JP, Hadaschik B, Hohenfellner M. Application technique: Placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E647-52.

- Hayes Inc. Absorbable perirectal spacer (SpaceOAR System; Augmenix Inc.) during radiation therapy for prostate cancer [site Web]. Landale, PA : Hayes Inc.; 2015. Disponible à : <https://www.hayesinc.com/publications/evidence-analysis/health-technology-assessment/absorbable-perirectal-spacer-spaceoar-system-augmenix-inc-during-radiation-therapy-for-prostate-cancer/htb-spaceoar3407/>.
- Hedrick SG, Fagundes M, Robison B, Blakey M, Renegar J, Artz M, Schreuder N. A comparison between hydrogel spacer and endorectal balloon: An analysis of intrafraction prostate motion during proton therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2017;18(2):106-12.
- Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: A predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):475-9.
- Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Londres, Angleterre : MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research; 2019. Disponible à : <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
- Hodges JC, Lotan Y, Boike TP, Benton R, Barrier A, Timmerman RD. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy: An emerging initial radiation treatment option for organ-confined prostate cancer. *J Oncol Pract* 2012;8(3 Suppl):e31s-7s.
- Hoe V, Yao HH, Huang JG, Guerrieri M. Abscess formation following hydrogel spacer for prostate cancer radiotherapy: A rare complication. *BMJ Case Rep* 2019;12(10):e229143.
- Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA. Late rectal toxicity: Dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1314-21.
- Hummel SR, Stevenson MD, Simpson EL, Staffurth J. A model of the cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(10):e159-67.
- Hutchinson RC, Sundaram V, Folkert M, Lotan Y. Decision analysis model evaluating the cost of a temporary hydrogel rectal spacer before prostate radiation therapy to reduce the incidence of rectal complications. *Urol Oncol* 2016;34(7):291.e19-26.
- Hwang ME, Mayeda M, Liz M, Goode-Marshall B, Gonzalez L, Elliston CD, et al. Stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer: Toxicity profile and early oncologic outcomes. *Radiat Oncol* 2019;14(1):136.
- Hwang ME, Black PJ, Elliston CD, Wolthuis BA, Smith DR, Wu CC, et al. A novel model to correlate hydrogel spacer placement, perirectal space creation, and rectum dosimetry in prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(1):192.

- Iinuma K, Mizutani K, Kato T, Nakane K, Tanaka H, Nakano M, et al. Spontaneous healing of rectal penetration by SpaceOAR R hydrogel insertion during permanent iodine-125 implant brachytherapy: A case report. *Mol Clin Oncol* 2019;11(6):580-2.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS – Direction du médicament. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Système d'appréciation de la preuve scientifique et de détermination de la force des recommandations – Outil en cours de validation. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : <http://docplayer.fr/87359477-Outil-en-processus-de-validation-systeme-d-appreciation-de-la-preuve-scientifique-et-de-determination-de-la-force-des-recommandations.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Guide de pratique clinique rédigé par Gino Boily avec la collaboration du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Utilisation_radiotherapie_stereotaxique_ablation_cancer_poumon_non_petites_cellules.pdf.
- Institut national du cancer (INCa). Les traitements des cancers de la prostate. Boulogne-Billancourt, France : INCa; 2016. Disponible à : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate>.
- Jones RT, Hassan Rezaeian N, Desai NB, Lotan Y, Jia X, Hannan R, et al. Dosimetric comparison of rectal-sparing capabilities of rectal balloon vs injectable spacer gel in stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: Lessons learned from prospective trials. *Med Dosim* 2017;42(4):341-7.
- Juneja P, Kneebone A, Booth JT, Thwaites DI, Kaur R, Colvill E, et al. Prostate motion during radiotherapy of prostate cancer patients with and without application of a hydrogel spacer: A comparative study. *Radiat Oncol* 2015;10:215.
- Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: A comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology* 2018;115:39-44.
- Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118.

- Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014a;89(3):509-17.
- Kim DW, Straka C, Cho LC, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: Review of experience of a multicenter phase I/II dose-escalation study. *Front Oncol* 2014b;4:319.
- King RB, Osman SO, Fairmichael C, Irvine DM, Lyons CA, Ravi A, et al. Efficacy of a rectal spacer with prostate SABR-first UK experience. *Br J Radiol* 2018;91(1083):20170672.
- Klotz T, Mathers MJ, Lazar Y, Gagel B. Hydrogelapplikation als Spacer in den "Denovier-Raum" : Optimierung der IMRT-Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms [Use of hydrogel as spacer in Denovier's space: Optimization of IMRT radiotherapy of localized prostate cancer]. *Urologe A* 2013;52(12):1690-7.
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD012529.
- Lehrich BM, Moyses HM, Ravera J, Yoshida J, Torrey R, Baghdassarian R, et al. Five-year results of post-prostatectomy patients administered a hydrogel rectal spacer implant in conjunction with dose escalated external beam radiation therapy. *J Radiat Oncol* 2019;8(1):31-8.
- Levy JF, Khairnar R, Louie AV, Showalter TN, Mullins CD, Mishra MV. Evaluating the cost-effectiveness of hydrogel rectal spacer in prostate cancer radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(2):e172-9.
- Mahal BA, Ziehr DR, Hyatt AS, Neubauer-Sugar EH, O'Farrell DA, O'Leary MP, et al. Use of a rectal spacer with low-dose-rate brachytherapy for treatment of prostate cancer in previously irradiated patients: Initial experience and short-term results. *Brachytherapy* 2014;13(5):442-9.
- Maki S, Itoh Y, Kubota S, Okada T, Nakahara R, Ito J, et al. Late rectal toxicity from image-guided intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res* 2016;36(6):2967-73.

- Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, Beyer D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: Dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):971-7.
- Martin J, Frantz J, Chung P, Langah I, Crain M, Cornes D, et al. Prostate radiotherapy clinical trial quality assurance: How real should real time review be? (A TROG-OCOG Intergroup Project). *Radiother Oncol* 2013;107(3):333-8.
- Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):932-8.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- Mok G, Benz E, Vallee JP, Miralbell R, Zilli T. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):278-88.
- Montoya J, Gross E, Karsh L. How I Do It: Hydrogel spacer placement in men scheduled to undergo prostate radiotherapy. *Can J Urol* 2018;25(2):9288-93.
- Morgan SC, Morton GC, Berlin A, Cheung P, Chung P, Ménard C, et al. Current topics in radiotherapy for genitourinary cancers: Consensus statements of the Genitourinary Radiation Oncologists of Canada. *Can Urol Assoc J* 2020;14(11):E588-93.
- Morita M, Fukagai T, Hirayama K, Yamatoya J, Noguchi T, Ogawa Y, et al. Placement of SpaceOAR hydrogel spacer for prostate cancer patients treated with iodine-125 low-dose-rate brachytherapy. *Int J Urol* 2020;27(1):60-6.
- Muller AC, Mischinger J, Klotz T, Gagel B, Habl G, Hatiboglu G, Pinkawa M. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. *Radiol Oncol* 2016;50(3):329-36.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer. Version 4.2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2019. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer. Version 4.2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. Interventional procedures guidance [IPG590]. Londres, Angleterre : NICE; 2017. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590>.

- National Institute for Health Research (NIHR). SpaceOAR® perirectal spacing system for prostate cancer radiation. Birmingham, Royaume-Uni : NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham; 2014. Disponible à : <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2713.678649e5.SpaceOARFINAL3.pdf>.
- Ng M, Brown E, Williams A, Chao M, Lawrentschuk N, Chee R. Fiducial markers and spacers in prostate radiotherapy: Current applications. *BJU Int* 2014;113(Suppl 2):13-20.
- Nguyen PL, Devlin PM, Beard CJ, Orio PF 3rd, O'Leary MP, Wolfsberger LD, et al. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer in a previously radiated patient with polyethylene glycol hydrogel spacing to reduce rectal dose: Case report and review of the literature. *Brachytherapy* 2013;12(1):77-83.
- Paetkau O, Gagne IM, Pai HH, Lam J, Goulart J, Alexander A. Maximizing rectal dose sparing with hydrogel: A retrospective planning study. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20(4):91-8.
- Picardi C, Rouzaud M, Kountouri M, Lestrade L, Vallee JP, Caparrotti F, et al. Impact of hydrogel spacer injections on interfraction prostate motion during prostate cancer radiotherapy. *Acta Oncol* 2016;55(7):834-8.
- Pieczonka CM, Mariados N, Sylvester JE, Karsh LI, Hudes RS, Beyer DC, et al. Hydrogel spacer application technique, patient tolerance and impact on prostate intensity modulated radiation therapy: Results from a prospective, multicenter, pivotal randomized controlled trial. *Urol Pract* 2016;3(2):141-6.
- Pinkawa M. Spacer application for prostate cancer radiation therapy. *Future Oncol* 2014;10(5):851-64.
- Pinkawa M, Schubert C, Escobar-Corral N, Berneking V, Eble MJ. Optimization of prostate cancer radiotherapy using of a spacer gel, volumetric modulated arc therapy and a single biological organ at risk objective. *Int J Radiat Res* 2018;16(2):169-76.
- Pinkawa M, Berneking V, Konig L, Frank D, Bretgeld M, Eble MJ. Hydrogel injection reduces rectal toxicity after radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2017a;193(1):22-8.
- Pinkawa M, Berneking V, Schlenter M, Krenkel B, Eble MJ. Quality of life after radiation therapy for prostate cancer with a hydrogel spacer: 5-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017b;99(2):374-7.
- Pinkawa M, Bornemann C, Escobar-Corral N, Piroth MD, Holy R, Eble MJ. Treatment planning after hydrogel injection during radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2013a;189(9):796-800.
- Pinkawa M, Klotz J, Djukic V, Schubert C, Escobar-Corral N, Caffaro M, et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. *Urology* 2013b;82(4):963-8.

- Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Escobar-Corral N, Caffaro M, Djukic V, et al. Spacer stability and prostate position variability during radiotherapy for prostate cancer applying a hydrogel to protect the rectal wall. *Radiother Oncol* 2013c;106(2):220-4.
- Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Escobar-Corral N, Caffaro M, Djukic V, et al. Quality of life after intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer with a hydrogel spacer. Matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol* 2012;188(10):917-25.
- Pinkawa M, Corral NE, Caffaro M, Piroth MD, Holy R, Djukic V, et al. Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011;100(3):436-41.
- Pryor D, Sidhom M, Arumugam S, Bucci J, Gallagher S, Smart J, et al. Phase 2 multicenter study of gantry-based stereotactic radiotherapy boost for intermediate and high risk prostate cancer (PROMETHEUS). *Front Oncol* 2019;9:217.
- Rohr A, Werth K, Shen X, Collins Z, Fishback S, Jones J, et al. MRI findings of absorbable hydrogel spacer for prostate cancer therapy: A pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(1):247-51.
- Rucinski A, Brons S, Richter D, Habl G, Debus J, Bert C, et al. Ion therapy of prostate cancer: Daily rectal dose reduction by application of spacer gel. *Radiat Oncol* 2015;10:56.
- Rucinski A, Bauer J, Campbell P, Brons S, Unholtz D, Habl G, et al. Preclinical investigations towards the first spacer gel application in prostate cancer treatment during particle therapy at HIT. *Radiat Oncol* 2013;8:134.
- Ruggieri R, Naccarato S, Stavrev P, Stavreva N, Fersino S, Giaj Levra N, et al. Volumetric-modulated arc stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: dosimetric impact of an increased near-maximum target dose and of a rectal spacer. *Br J Radiol* 2015;88(1054):20140736.
- Sanmamed N, Glicksman RM, Helou J, Chung P, Berlin A. Case series illustrating the synergistic use of hydrogel spacer and MR-guidance to increase the radiotherapeutic index for localized prostate cancer. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol* 2019;11:22-5.
- Schörghofer A, Drerup M, Kunit T, Lusuardi L, Holzinger J, Karner J, et al. Rectum-spacer related acute toxicity – Endoscopy results of 403 prostate cancer patients after implantation of gel or balloon spacers. *Radiat Oncol* 2019a;14(1):47.
- Schörghofer A, Groher M, Karner J, Kopp A, Kametrise G, Kunit T, et al. Risk-adapted moderate hypofractionation of prostate cancer: A prospective analysis of acute toxicity, QOL and outcome in 221 patients. *Strahlenther Onkol* 2019b;195(10):894-901.
- Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy* 2010;6(1):51-9.

- Sheridan AD, Nath SK, Huber S, Rosasco S, Weinreb JC, Israel GM. Role of MRI in the use of an absorbable hydrogel spacer in men undergoing radiation therapy for prostate cancer: What the radiologist needs to know. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(4):797-9.
- Siegel C. Re: Role of MRI in the use of an absorbable hydrogel spacer in men undergoing radiation therapy for prostate cancer: What the radiologist needs to know. *J Urol* 2018;199(5):1092.
- Singh R, Jackson PS, Blake M, Cutlip J, Sharma S. Minimal rectal toxicity in the setting of comorbid Crohn's disease following prostate cancer radiotherapy with a hydrogel rectal spacer. *Cureus* 2017;9(8):e1533.
- Skolarus TA, Dunn RL, Sanda MG, Chang P, Greenfield TK, Litwin MS, Wei JT. Minimally important difference for the Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form. *Urology* 2015;85(1):101-5.
- Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrun S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):103-13.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto, ON : 2019. Disponible à :
<https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf>.
- Song DY, Herfarth KK, Uhl M, Eble MJ, Pinkawa M, van Triest B, et al. A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Analysis of dosimetric outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):81-7.
- Stavrev P, Ruggieri R, Stavreva N, Naccarato S, Alongi F. Applying radiobiological plan ranking methodology to VMAT prostate SBRT. *Phys Med* 2016;32(4):636-41.
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
- Taggar AS, Charas T, Cohen GN, Boonyawan K, Kollmeier M, McBride S, et al. Placement of an absorbable rectal hydrogel spacer in patients undergoing low-dose-rate brachytherapy with palladium-103. *Brachytherapy* 2018;17(2):251-8.
- Te Velde BL, Westhuyzen J, Awad N, Wood M, Shakespeare TP. Late toxicities of prostate cancer radiotherapy with and without hydrogel SpaceAOR insertion. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63(6):836-41.

- Te Velde BL, Westhuyzen J, Awad N, Wood M, Shakespeare TP. Can a peri-rectal hydrogel spaceOAR programme for prostate cancer intensity-modulated radiotherapy be successfully implemented in a regional setting? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61(4):528-33.
- Teh AY, Ko HT, Barr G, Woo HH. Rectal ulcer associated with SpaceOAR hydrogel insertion during prostate brachytherapy. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2014206931.
- Trager M, Greenberger B, Harrison AS, Keller J, Den RB. SpaceOAR to improve dosimetric outcomes for monotherapy high-dose-rate prostate implantation in a patient with ulcerative colitis. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(6):577-82.
- Trifiletti DM, Garda AE, Showalter TN. Implanted spacer approaches for pelvic radiation therapy. *Expert Rev Med Devices* 2016;13(7):633-40.
- Tromp D et Christie DR. Acute and late bowel toxicity in radiotherapy patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(9):536-41.
- Uhl M, Herfarth K, Eble MJ, Pinkawa M, van Triest B, Kalisvaart R, et al. Absorbable hydrogel spacer use in men undergoing prostate cancer radiotherapy: 12 month toxicity and proctoscopy results of a prospective multicenter phase II trial. *Radiat Oncol* 2014;9:96.
- Uhl M, van Triest B, Eble MJ, Weber DC, Herfarth K, De Weese TL. Low rectal toxicity after dose escalated IMRT treatment of prostate cancer using an absorbable hydrogel for increasing and maintaining space between the rectum and prostate: Results of a multi-institutional phase II trial. *Radiother Oncol* 2013;106(2):215-9.
- Valdagni R, Kattan MW, Rancati T, Yu C, Vavassori V, Fellin G, et al. Is it time to tailor the prediction of radio-induced toxicity in prostate cancer patients? Building the first set of nomograms for late rectal syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1957-66.
- Van Gysen K, Kneebone A, Alfieri F, Guo L, Eade T. Feasibility of and rectal dosimetry improvement with the use of SpaceOAR® hydrogel for dose-escalated prostate cancer radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(4):511-6.
- Van Wijk Y, Vanneste BG, Jochems A, Walsh S, Oberije CJ, Pinkawa M, et al. Development of an isotoxic decision support system integrating genetic markers of toxicity for the implantation of a rectum spacer. *Acta Oncol* 2018;57(11):1499-505.
- Van Wijk Y, Vanneste BG, Walsh S, van der Meer S, Ramaekers B, van Elmpt W, et al. Development of a virtual spacer to support the decision for the placement of an implantable rectum spacer for prostate cancer radiotherapy: Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol* 2017;125(1):107-12.
- Vanneste BG, Buettner F, Pinkawa M, Lambin P, Hoffmann AL. Ano-rectal wall dose-surface maps localize the dosimetric benefit of hydrogel rectum spacers in prostate cancer radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;14:17-24.

- Vanneste BG, Hoffmann AL, van Lin EN, Van De Voorde L, Pinkawa M, Lambin P. Who will benefit most from hydrogel rectum spacer implantation in prostate cancer radiotherapy? A model-based approach for patient selection. *Radiother Oncol* 2016a;121(1):118-23.
- Vanneste BG, Van Limbergen EJ, van Lin EN, van Roermund JG, Lambin P. Prostate cancer radiation therapy: What do clinicians have to know? *Biomed Res Int* 2016b;2016:6829875.
- Vanneste BG, Pijls-Johannesma M, Van De Voorde L, van Lin EN, van de Beek K, van Loon J, et al. Spacers in radiotherapy treatment of prostate cancer: Is reduction of toxicity cost-effective? *Radiother Oncol* 2015;114(2):276-81.
- Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1297-308.
- Weber DC, Zilli T, Vallee JP, Rouzaud M, Miralbell R, Cozzi L. Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: A treatment planning comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):e311-8.
- Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56(6):899-905.
- Whalley D, Hruby G, Alfieri F, Kneebone A, Eade T. SpaceOAR hydrogel in dose-escalated prostate cancer radiotherapy: Rectal dosimetry and late toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(10):e148-54.
- Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385-95.
- Wilton L, Richardson M, Keats S, Legge K, Hanlon MC, Arumugam S, et al. Rectal protection in prostate stereotactic radiotherapy: A retrospective exploratory analysis of two rectal displacement devices. *J Med Radiat Sci* 2017;64(4):266-73.
- Wolf F, Gaisberger C, Ziegler I, Krenn E, Scherer P, Hruby S, et al. Comparison of two different rectal spacers in prostate cancer external beam radiotherapy in terms of rectal sparing and volume consistency. *Radiother Oncol* 2015;116(2):221-5.
- Wu SY, Boreta L, Wu A, Cheung JP, Cunha JA, Shinohara K, Chang AJ. Improved rectal dosimetry with the use of SpaceOAR during high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2018;17(2):259-64.

- Yang Y, Ford EC, Wu B, Pinkawa M, van Triest B, Campbell P, et al. An overlap-volume-histogram based method for rectal dose prediction and automated treatment planning in the external beam prostate radiotherapy following hydrogel injection. *Med Phys* 2013;40(1):011709.
- Yeh J, Lehigh B, Tran C, Mesa A, Baghdassarian R, Yoshida J, et al. Polyethylene glycol hydrogel rectal spacer implantation in patients with prostate cancer undergoing combination high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2016;15(3):283-7.
- Zelevsky MJ, Pinitpatcharalert A, Kollmeier M, Goldman DA, McBride S, Gorovets D, et al. Early tolerance and tumor control outcomes with high-dose ultrahypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019 [Epub ahead of print].
- Zelevsky MJ, Fuks Z, Leibel SA. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(3):229-37.
- Zilli T, Benz E, Miralbell R. Spacers entre prostate et rectum : optimisation des techniques d'irradiation du cancer de la prostate. *Cancer Radiother* 2014;18(3):215-21.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date de la recherche : décembre 2018	
Limites : anglais, français	
Dernière mise à jour : janvier 2020	
1	spaceoar*.ti,ab,kf
2	hydrogels/
3	(spacer* OR hydrogel*).ti,ab,kf
4	2 OR 3
5	exp Prostatic Neoplasms/
6	prostat*.ti,ab,kf
7	5 OR 6
8	exp Radiotherapy/ OR rt.fs
9	(radiotherap* OR radiation therap* OR brachytherap* OR IMRT OR SBRT OR SABR OR arc therap* OR arctherap* OR VMAT).ti,ab,kf
10	8 OR 9
11	4 AND 7 AND 10
12	1 OR 11

Embase (Ovid)	
Date de la recherche : décembre 2018	
Limites : anglais, français; Embase	
Dernière mise à jour : janvier 2020	
1	spaceoar*.ti,ab,kw
2	hydrogel organ spacer/
3	(spacer* OR hydrogel*).ti,ab,kw
4	2 OR 3
5	exp prostate cancer/
6	prostat*.ti,ab,kw
7	5 OR 6
8	exp radiotherapy/ OR rt.fs
9	(radiotherap* OR radiation therap* OR brachytherap* OR IMRT OR SBRT OR SABR OR arc therap* OR arctherap* OR VMAT).ti,ab,kw
10	8 OR 9
11	4 AND 7 AND 10
12	1 OR 11

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database	
Date de la recherche : décembre 2018	
Limites : anglais, français	
Dernière mise à jour : janvier 2020	
1	spaceoar*.ti,ab,hw,kw
2	hydrogels/
3	(spacer* OR hydrogel*).ti,ab,hw,kw
4	2 OR 3
5	exp Prostatic Neoplasms/
6	prostat*.ti,ab,hw,kw
7	5 OR 6
8	exp Radiotherapy/ OR rt.fs
9	(radiotherap* OR radiation therap* OR brachytherap* OR IMRT OR SBRT OR SABR OR arc therap* OR arctherap* OR VMAT).ti,ab,hw,kw

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database Date de la recherche : décembre 2018 Limites : anglais, français Dernière mise à jour : janvier 2020	
10	8 OR 9
11	4 AND 7 AND 10
12	1 OR 11

Autres sources de repérage de la littérature

SOURCES	
Internationales	- Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net) - HTAi (http://vortal.htai.org/?q=organisations) - International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (http://www.inahta.org) - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/)
Canada	- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH) (http://www.cadth.ca/fr) - Alberta Health Services (AHS) (http://www.albertahealthservices.ca/) - BC Cancer (http://www.bccancer.bc.ca/) - BC Guidelines (https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines) - Canadian Association of Provincial Cancer Agencies (CAPCA) (http://www.capca.ca/) - Cancer Care Manitoba (CCMB) (http://www.cancercare.mb.ca/) - Cancer Care Nova Scotia (CCNS) (http://www.nshealth.ca/cancer-care) - Cancer Care Ontario (CCO) (http://www.cancercare.on.ca/) - Eastern Health (Terre-Neuve-et-Labrador) (http://www.easternhealth.ca/) - Health Quality Ontario (HQO) (http://www.hqontario.ca/Evidence) - Infobanque AMC (Association médicale canadienne) (https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx) - Institut ontarien de recherche sur le cancer (IORC) – Essais sur le cancer en Ontario (http://www.ontario.canadiancancertrials.ca/Default.aspx?lang=fr) - Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) (https://www.ices.on.ca/) - Institute of Health Economics (IHE) (https://www.ihe.ca/) - New Brunswick Cancer Network (NBCN) (http://www2.gnb.ca/content/gnb/en/departments/health/NewBrunswickCancerNetwork.html) - Q-CROC (https://www.qcroc.ca/etudes-en-cours) - Saskatchewan Cancer Agency (http://www.saskcancer.ca/) - Société canadienne du cancer (SCC) (http://www.cancer.ca/fr-ca/?region=qc) - Toward Optimized Practice (TOP) Clinical Practice Guideline Working Group (http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatesubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1) - Association canadienne de radio-oncologie (ACRO/CARO) (http://www.caro-acro.ca/) - Association canadienne des radiologistes (CAR) (https://car.ca/fr/) - Association canadienne pour la radiologie d'intervention (CAIR) (https://www.cairweb.ca/fr/)

SOURCES	
	• Association des radiologistes du Québec (ARQ) (http://www.arq.qc.ca/) • Association des urologues du Canada (CUA) (http://www.cua.org/fr) • Association des urologues du Québec (AUQ) (http://www.auq.org/)
États-Unis	• Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (http://www.ahrq.gov/) • American Society of Clinical Oncology (ASCO) (http://www.asco.org/) • ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/) • GuidelineCentral (https://www.guidelinecentral.com) • National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (http://www.nccn.org/) • National Guideline Clearinghouse (NGC) (http://guideline.gov/) • American College of Radiology (ACR) (https://www.acr.org/) • American College of Radiation Oncology (ACRO) (https://www.acro.org/) • American Society of Radiation Oncology (ASTRO) (https://www.astro.org/) • American Urological Association (AUA) (https://www.auanet.org/) • Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (https://www.rtog.org/) • Society of Interventional Radiology (SIR) (https://www.sirweb.org/)
Europe	• Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (https://kce.fgov.be/fr/) • European Society for Medical Oncology (ESMO) (http://www.esmo.org/) • Haute Autorité de Santé (HAS) (http://www.has-sante.fr/jcms/fc_1249588/fr/accueil) • Institut national du cancer (INCa) (http://www.e-cancer.fr/) • Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews (https://www.campbellcollaboration.org/) • European Association of Urology (EAU) (http://uroweb.org/) • European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (https://www.estro.org/) • Society of Interventional Radiology (https://www.sirweb.org/)
Royaume-Uni	• National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (http://www.nice.org.uk) • Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (http://www.sign.ac.uk) • British Association of Urological Surgeons (BAUS) (https://www.baus.org.uk/) • British Society of Interventional Radiology (BSIR) (https://www.bsir.org) • British Uro-Oncology Group (BUG) (https://www.bug.uk.com/) • Royal College of Radiologists (RCR) (https://www.rcr.ac.uk/)
Australie et Nouvelle-Zélande (NZ)	• Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) (https://www.clinicalguidelines.gov.au/) • Cancer Australia (http://canceraustralia.gov.au/) • Medical Services Advisory Committee (MSAC) (http://www.msac.gov.au/) • Ministry of Health – NZ (https://www.health.govt.nz/) • New Zealand Guidelines Group (NZGG) (http://www.health.govt.nz/)

ANNEXE B

Critères PICOTS

Tableau B-1 Critères PICOTS

ÉLÉMENTS PICOTS	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ou localement avancé	Patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T4 ou métastatique
Intervention	Utilisation du système d'hydrogel SpaceOAR ^{MD} (Augmenix, Inc./Boston Scientific) comme espaceur rectal lors de la radiothérapie (RT) de la prostate	s. o.
Comparateur	• RT en l'absence de SpaceOAR^{MD} • Dosimétrie préimplantation de SpaceOAR^{MD}	RT en présence de* : • ballon biodégradable ProSpace^{MC} (BioProtect) • hydrogel de PEG DuraSeal^{MC} (Covidien) • acide hyaluronique (NASHA Spacer gel ou Restylane sub-Q, Q-Med AB) • collagène humain Cymetra^{MC} (Life Cell Corporation / Allergan) • Rectafix^{MC} (AB Mimator) • ballon endorectal (Pro-Tekt^{MC}, Bayer Medical Care)
Résultats d'intérêt (Outcomes)	Volet innocuité : • succès et échec de l'implantation • complications associées à la procédure d'implantation de SpaceOAR^{MD} • effets indésirables liés à l'hydrogel SpaceOAR^{MD} • retard dans la RT associé à l'intervention ou à un effet indésirable lié à l'utilisation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} Volet efficacité et utilité : <u>Résultats fonctionnels (efficacité)</u> • succès de l'implantation • distance entre la prostate et la paroi rectale (pré/post-implantation et SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • symétrie de l'hydrogel • stabilité et absorption de l'hydrogel / tolérance de l'hydrogel aux radiations <u>Résultats dosimétriques (efficacité)</u> • dose-volume au rectum, à la vessie, à l'urètre et au bulbe pénien (pré/post-implantation et SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • respect des contraintes de dose (variables d'une étude à l'autre) aux organes à risque (pré/post-implantation et SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • probabilité de complications des tissus sains (NTCP) (pré/post-implantation et SpaceOAR^{MD} contre contrôle) <u>Résultats de toxicité (utilité)</u> • toxicité rectale aiguë et tardive (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • toxicité urinaire aiguë et tardive (SpaceOAR^{MD} contre contrôle)	• mouvements intrafractionnels et interfractionnels de la prostate (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • résultats dosimétriques aux têtes fémorales <u>Résultats dosimétriques (efficacité)</u> • dose moyenne[†] • dose équivalente uniforme (EUD)

ÉLÉMENTS PICOTS	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
	<u>Résultats de qualité de vie (utilité)</u> • qualité de vie intestinale (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • qualité de vie urinaire (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • qualité de vie sexuelle (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) <u>Résultats d'efficacité thérapeutique de la RT (utilité)</u> • niveau d'APS (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • contrôle biochimique (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) • récurrence (SpaceOAR^{MD} contre contrôle) Volet organisationnel : équipement requis, mesures de sécurité, formation, utilisateurs potentiels, courbe d'apprentissage, débit de patients, durée des procédures, délai d'intervention, processus opérationnel, coordination entre les différents spécialistes Volet économique : coûts directs et indirects, coût-efficacité, coût-bénéfice, coût-utilité, QALY, impact économique/budgétaire	
Moment (<i>Timing</i>)	Au cours de l'implantation de SpaceOAR ^{MD} jusqu'à plusieurs années après (sans restriction de temps)	s. o.
Contexte d'intervention (<i>Setting</i>)	• Radiothérapie externe incluant : – RT conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) – RT stéréotaxique d'ablation (SABR) – arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) • Curiethérapie ± RT externe • Radiothérapie de rattrapage postprostatectomie (récurrence locale)	• Protonthérapie • RT par ions carbone

APS : antigène prostatique spécifique; PEG : polyéthylène glycol; QALY : années de vie pondérées par la qualité (*quality-adjusted life year*); RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; s. o. : sans objet; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation (*stereotactic ablative body radiotherapy*); VMAT : arcthérapie volumétrique modulée (*volumetric modulated arc therapy*).

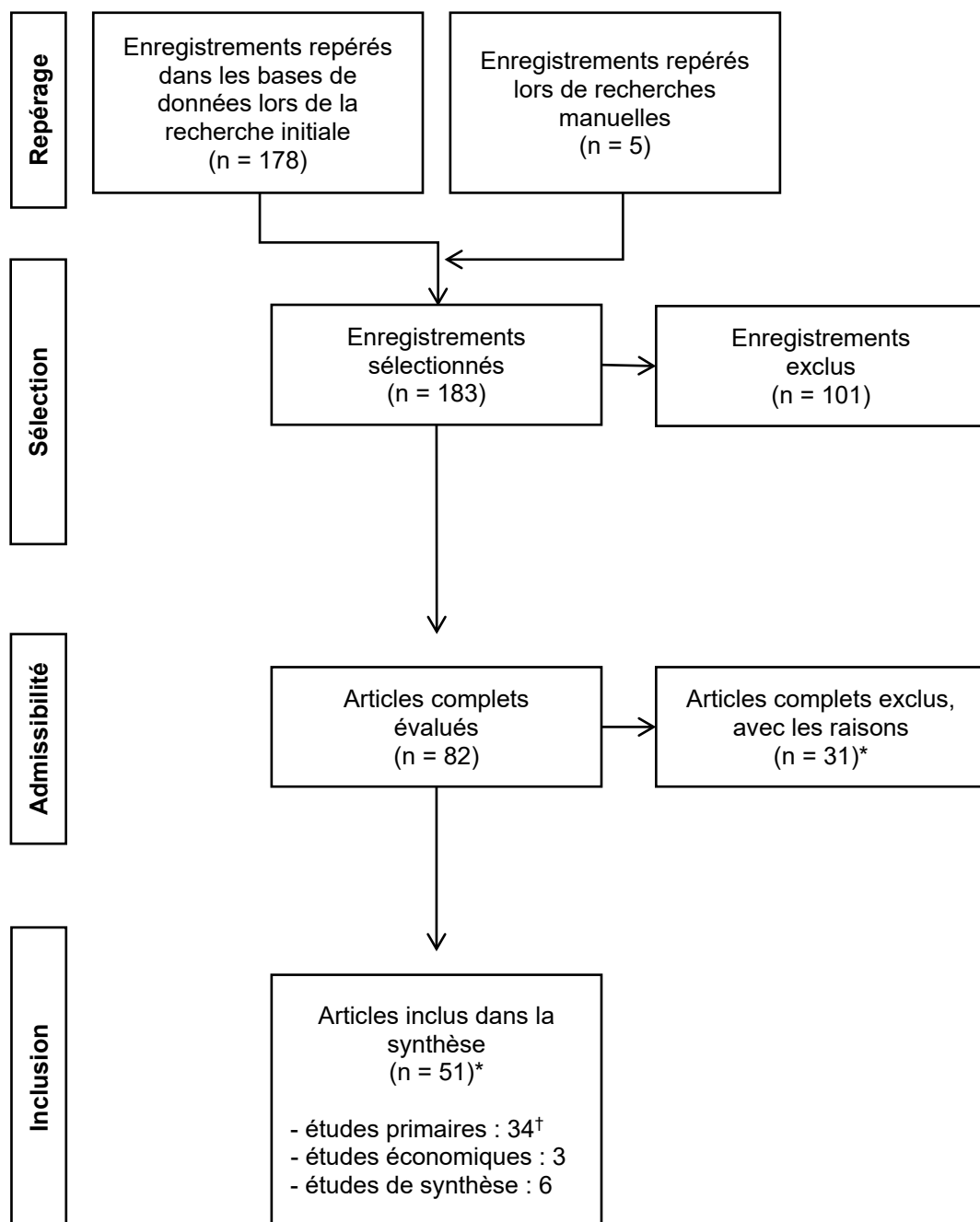
* Aucune de ces options ne serait utilisée au Québec et ne surpasserait avantageusement SpaceOAR^{MD}.

† Paramètre non utilisé pour la planification de traitement.

ANNEXE C

Sélection des études

Figure C-1 Diagramme de flux



* Plusieurs études retenues ont plus d'une publication.

† Pour un total de 42 publications.

Tableau C-1 Études primaires incluses dans la présente évaluation

ÉTUDES PRIMAIRES	PLAN	RÉSULTATS D'INTÉRÊT							
		RÉSULTATS FONCTIONNELS	DOSIMÉTRIE	TOXICITÉ	QDV	EI	CTRL TUMORAL	ASPECTS ORGANISATIONNELS	EFFICIENCE
Alongi <i>et al.</i> , 2013	EC phase II					x			
Aminsharifi <i>et al.</i> , 2019	Revue d'EI					x			
Berlin <i>et al.</i> , 2017	SC avec CTRL historique		r			x		x	x
Beydoun <i>et al.</i> , 2013	SC		r			x		x	
Chao <i>et al.</i> , 2019c	C, R	S/E	r, u, bp	r, u					
Chao <i>et al.</i> , 2019b	EC phase II		r					x	
Eckert <i>et al.</i> , 2013	O, P	S/E, D				x			
Fischer-Valuck <i>et al.</i> , 2017	ECR (analyse secondaire)	P/S							
Hamstra <i>et al.</i> , 2017	ECR phase III, M (suivi prolongé)		r, bp	r, u	i, u, s		x		
Hamstra <i>et al.</i> , 2018	ECR (analyse post hoc)		bp		s				
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	SC, P, M	S/E, D	r					x	
Hoe <i>et al.</i> , 2019	Étude de cas					x			
Hutchinson <i>et al.</i> , 2016	Étude économique								x
Karsh <i>et al.</i> , 2018	ECR phase III, M	S/E				x			
King <i>et al.</i> , 2018	EF, P	S/E	r, v			x		x	
Levy <i>et al.</i> , 2019	Étude économique								x
Iinuma <i>et al.</i> , 2019	Étude de cas					x			
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, phase III, M	S/E, D	r, v	r, u	i, u	x	x		
Morita <i>et al.</i> , 2020	C, R	S/E	r, u					x	
Paetkau <i>et al.</i> , 2019	SC, R		r, v						
Pieczonka <i>et al.</i> , 2016	ECR, phase III, M	FI				x			
Pinkawa <i>et al.</i> , 2011	SC	D	r, v						

ÉTUDES PRIMAIRES	PLAN	RÉSULTATS D'INTÉRÊT							
		RÉSULTATS FONCTIONNELS	DOSIMÉTRIE	TOXICITÉ	QDV	EI	CTRL TUMORAL	ASPECTS ORGANISATIONNELS	EFFICIENCE
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013a	SC							x	
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013b	SC							x	
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	C, P				i, u, s	x			
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b	C, R		r, v		i, u, s	x			
Pinkawa <i>et al.</i> , 2018	Avant-après		r, v						
Pryor <i>et al.</i> , 2019	EC phase II, M					x			
Ruggieri <i>et al.</i> , 2015	SC	D	r, v, u						
Schörghofer <i>et al.</i> , 2019a	C, R					x			
Song <i>et al.</i> , 2013	EC phase II, M	S/E, D	r, v					x	
Stavrev <i>et al.</i> , 2016	SC		r						
Taggar <i>et al.</i> , 2018	C, R	S/E	r, u	r				x	
Te Velde <i>et al.</i> , 2019	C, R, M			r			x		
Te Velde <i>et al.</i> , 2017	C, R, M		r	r				x	
Teh <i>et al.</i> , 2014	Étude de cas					x			
Uhl <i>et al.</i> , 2014; Uhl <i>et al.</i> , 2013	EC phase II, M	S/E, D				x			
Vanneste <i>et al.</i> , 2015	Étude économique								x
Vanneste <i>et al.</i> , 2019	Avant-après		r						
Weber <i>et al.</i> , 2012	SC		r, v						
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC phase II	S/E, D	r	r		x			
Wolf <i>et al.</i> , 2015	O, P		r	r, u				x	
Wu <i>et al.</i> , 2018	C, R	S/E	r, v, u, bp			x			
Zelefsky <i>et al.</i> , 2019	C, R			r, u					

bp : bulbe pénien; C : étude de cohorte; CTRL : contrôle; D : distance; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; EF : étude de faisabilité; FI : facilité d'implantation; i : intestinale; M : multicentrique; O : observationnel; P : prospectif; P/S : placement/symétrie; r : rectum/rectale; R : rétrospectif; s : sexuelle; SC : série de cas; S/E : succès/échec; u : urètre/urinaire; v : vessie; x : étude retenue pour cet aspect.

Tableau C-2 Études concernant SpaceOAR^{MD} incluses dans les documents de synthèse publiés

ÉTUDES INCLUSES	INESSS (PRÉSENT DOCUMENT)	NCCN [2019]	ACMTS [CADTH, 2019]	CCO [CHUNG ET AL., 2019]	CUSM [FORERO ET AL., 2018]	NICE [2017]*	CONSENSUS [MULLER ET AL., 2016]
Études primaires							
Morita <i>et al.</i> , 2020	√						
Aminsharifi <i>et al.</i> , 2019	√						
Chao <i>et al.</i> , 2019b	√						
Chao <i>et al.</i> , 2019c	√						
Hoe <i>et al.</i> , 2019	√						
Iinuma <i>et al.</i> , 2019	√						
Paetkau <i>et al.</i> , 2019	√						
Pryor <i>et al.</i> , 2019	√						
Schörghofer <i>et al.</i> , 2019a	√						
Te Velde <i>et al.</i> , 2019	√						
Vanneste <i>et al.</i> , 2019	√						
Zelevsky <i>et al.</i> , 2019	√						
Karsh <i>et al.</i> , 2018	√		√				
Hamstra <i>et al.</i> , 2018	√		√				
Fischer-Valuck <i>et al.</i> , 2017	√					Exclue	
Hamstra <i>et al.</i> , 2017	√			√	√	√	
Pieczonka <i>et al.</i> , 2016	√					Exclue	
Mariados <i>et al.</i> , 2015	√			√	√	√	√
King <i>et al.</i> , 2018	√						
Pinkawa <i>et al.</i> , 2018	√						
Taggar <i>et al.</i> , 2018	√						
Wu <i>et al.</i> , 2018	√						
Berlin <i>et al.</i> , 2017	√						

ÉTUDES INCLUSES	INESSS (PRÉSENT DOCUMENT)	NCCN [2019]	ACMTS [CADTH, 2019]	CCO [CHUNG ET AL., 2019]	CUSM [FORERO ET AL., 2018]	NICE [2017]*	CONSENSUS [MULLER ET AL., 2016]
Hedrick <i>et al.</i> , 2017	<i>Non considérée</i>		√				
Jones <i>et al.</i> , 2017	<i>Exclue[†]</i>		√				
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	√			√	√	<i>Exclue</i>	
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b	√				√		
Te Velde <i>et al.</i> , 2017	√			√	√	<i>Exclue</i>	
Wilton <i>et al.</i> , 2017	<i>Exclue[†]</i>		√				
Picardi <i>et al.</i> , 2016	<i>Exclue[†]</i>		√				
Stavrev <i>et al.</i> , 2016	√					<i>Exclue</i>	
Whalley <i>et al.</i> , 2016	√			<i>Exclue</i>	√	√	
Juneja <i>et al.</i> , 2015	<i>Exclue[†]</i>		√				
Rucinski <i>et al.</i> , 2015	<i>Non considérée</i>		√				
Ruggieri <i>et al.</i> , 2015	√		√				
Vanneste <i>et al.</i> , 2015	√						
Wolf <i>et al.</i> , 2015	√			<i>Exclue</i>		√	√
Habl <i>et al.</i> , 2014	<i>Non considérée</i>						√
Ng <i>et al.</i> , 2014	<i>Non considérée</i>						√
Pinkawa, 2014	<i>Non considérée</i>						√
Teh <i>et al.</i> , 2014	√					√	
Uhl <i>et al.</i> , 2014	√					√	√
Song <i>et al.</i> , 2013	√					√	√
Uhl <i>et al.</i> , 2013	√					<i>Exclue</i>	√
Alongi <i>et al.</i> , 2013	√						
Beydoun <i>et al.</i> , 2013	√					<i>Exclue</i>	√
Eckert <i>et al.</i> , 2013	√					<i>Exclue</i>	√
Klotz <i>et al.</i> , 2013	<i>Non considérée</i>						√

ÉTUDES INCLUSES	INESSS (PRÉSENT DOCUMENT)	NCCN [2019]	ACMTS [CADTH, 2019]	CCO [CHUNG ET AL., 2019]	CUSM [FORERO ET AL., 2018]	NICE [2017]*	CONSENSUS [MULLER ET AL., 2016]
Nguyen <i>et al.</i> , 2013	<i>Non considérée</i>						√
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013a	√					<i>Exclude</i>	√
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013b	√					<i>Exclude</i>	√
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013c	<i>Exclude[†]</i>						√
Rucinski <i>et al.</i> , 2013	<i>Non considérée</i>						√
Hatiboglu <i>et al.</i> , 2012	√					<i>Exclude</i>	√
Pinkawa <i>et al.</i> , 2012	<i>Exclude[†]</i>			<i>Exclude</i>	√	<i>Exclude</i>	√
Weber <i>et al.</i> , 2012	√					<i>Exclude</i>	
Pinkawa <i>et al.</i> , 2011	√					<i>Exclude</i>	
Études économiques							
Levy <i>et al.</i> , 2019	√		√				
Van Wijk <i>et al.</i> , 2017	<i>Exclude[†]</i>				√		
Hutchinson <i>et al.</i> , 2016	√		√		√	<i>Exclude</i>	
Vanneste <i>et al.</i> , 2015	√				√		
Études de synthèse							
NCCN, 2019	√						
NCCN, 2018			√				
Forero <i>et al.</i> , 2018	√		√	√			
Lawrie <i>et al.</i> , 2018	<i>Exclude[†]</i>		√	√			
NICE, 2017	√			√	√		
Muller <i>et al.</i> , 2016	√					<i>Exclude</i>	
Mok <i>et al.</i> , 2014	<i>Exclude[†]</i>		√				√
Banque MAUDE (FDA)	√					√	

ÉTUDES INCLUSES	INESSS (PRÉSENT DOCUMENT)	NCCN [2019]	ACMTS [CADTH, 2019]	CCO [CHUNG <i>ET AL.</i> , 2019]	CUSM [FORERO <i>ET AL.</i> , 2018]	NICE [2017]*	CONSENSUS [MULLER <i>ET AL.</i> , 2016]
Autres études portant sur d'autres espaceurs que SpaceOAR ^{MD}			√	√		√	

ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; CCO : Cancer Care Ontario; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; FDA : Food and Drug Administration (États-Unis); INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; MAUDE : *Manufacturer and User Facility Device Experience*; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence.

* D'autres études qui concernent d'autres types d'espaceurs sont incluses dans cette étude de synthèse.

† Raison d'exclusion mentionnée au [tableau D-1](#).

ANNEXE D

Liste des études exclues et raisons d'exclusion

Tableau D-1 Études exclues et raisons d'exclusion

ÉTUDES	RAISONS D'EXCLUSION	DESCRIPTION / DÉTAILS
Afkhami Ardekani et Ghaffari, 2020	Revue systématique sans donnée supplémentaire pertinente	Cette revue systématique a été repérée lors de la mise à jour finale de la littérature. Elle visait à évaluer l'effet des espaceurs rectaux d'hydrogel (SpaceOAR ^{MD} , Duraseal ^{MC} ou autre) lors d'une curiethérapie prostatique (dosimétrie, avantages cliniques, toxicité liée à la procédure). Six des douze études incluses dans cette revue sont pertinentes pour la présente évaluation. Les résultats sont décrits de façon narrative (comme le sont ceux de la présente revue). Les conclusions portent sur l'ensemble des espaceurs rectaux d'hydrogel : l'insertion d'espaceurs d'hydrogel est sécuritaire et entraîne une diminution importante des doses rectales. Cela peut entraîner une réduction de la toxicité rectale ou gastro-intestinale. Des essais cliniques <i>randomisés</i> prospectifs sont justifiés pour confirmer l'impact clinique des améliorations dosimétriques rectales.
Chao <i>et al.</i> , 2019a	Résultats pertinents fournis dans une autre étude	Mêmes résultats de toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire que ceux fournis par Chao et ses collaborateurs [2019c].
Hwang <i>et al.</i> , 2019	Absence de groupe comparateur (contrôle ou pré-implantation)	Étude de cohorte de 50 patients traités par SABR avec l'hydrogel SpacOAR ^{MD} ; absence de groupe contrôle <u>Paramètres de résultats</u> : • dosimétrie au rectum, à la vessie et à l'urètre (sans comparaison pré-post) • toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire • récurrence biochimique
Lehrich <i>et al.</i> , 2019	Absence de groupe comparateur (contrôle)	Étude de cohorte rétrospective de 21 patients traités par RT de rattrapage ou adjuvante (> 72 Gy) après une prostatectomie radicale. Implantation de SpaceOAR ^{MD} chez tous les patients et absence de groupe comparateur. <u>Paramètres de résultats</u> : • toxicité gastro-intestinale • toxicité génito-urinaire • survie sans récurrence biochimique
Sanmamed <i>et al.</i> , 2019	Type de publication	Description de 3 cas avec utilisation de SpaceOAR ^{MD} : 1 cas de maladie inflammatoire de l'intestin, 1 cas de curiethérapie de rattrapage à haut débit de dose après une RT externe, et 1 cas de surimpression par curiethérapie à haut débit de dose suivie d'une SABR.
Schörghofer <i>et al.</i> , 2019b	Absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Étude qui présente les résultats de toxicité et de qualité de vie de 221 patients atteints d'un cancer de la prostate traités par RCMI hypofractionnée, selon un protocole adapté à leur groupe de risque (faible, intermédiaire, élevé). Les patients à risque intermédiaire ou élevé ainsi qu'une portion des patients à risque faible ont reçu un espaceur rectal (hydrogel SpaceOAR ^{MD} ou ballon ProSpace ^{MC}). Aucune comparaison selon l'utilisation ou non d'un espaceur ou de SpaceOAR ^{MD} . Aucun résultat de dosimétrie. Aucun effet indésirable de SpaceOAR ^{MD} .

ÉTUDES	RAISONS D'EXCLUSION	DESCRIPTION / DÉTAILS
Chao <i>et al.</i> , 2018	Absence de groupe comparateur (contrôle ou pré-implantation)	Série prospective de 76 patients qui ont reçu SpaceOAR ^{MD} . Sans groupe comparateur. <u>Paramètres de résultats</u> : • distance entre la prostate et le rectum (sans comparaison pré-post) • dose-volume rectale (V50, V60, V70, V75, V78; sans comparaison pré-post) • toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire aiguë et tardive (sans groupe contrôle) • symptômes gastro-intestinaux ou autres effets indésirables liés à l'HG ou à l'intervention (absence d'effets indésirables liés à l'HG ou à la procédure d'implantation) • changements dans les médicaments ou les interventions utilisés pour traiter les symptômes urinaires ou rectaux (sans groupe contrôle)
Hayes Inc., 2015	Non-disponibilité	Notre demande d'obtention de la publication est demeurée sans réponse.
Hwang <i>et al.</i> , 2018	Absence de résultats de dosimétrie, de toxicité, de qualité de vie ou d'innocuité (minimalement nécessaires pour l'inclusion)	Étude observationnelle rétrospective sans groupe contrôle; n = 20 patients avec SpaceOAR ^{MD} <u>Paramètres de résultats</u> : • symétrie de l'hydrogel (unique résultat pertinent) • distance entre la prostate et le rectum (Δ pré/post-implantation sans valeur de p) • respect des contraintes de dose rectale (absence de groupe contrôle) • toxicité rectale aiguë (absence de groupe contrôle)
Jones <i>et al.</i> , 2017	Absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Analyse rétrospective des résultats de patients ayant participé à 2 essais cliniques de phase I/II, l'un qui a utilisé le ballon endorectal et l'autre, SpaceOAR ^{MD} . Les résultats dosimétriques de ces 2 cohortes sont comparés. Il n'y a aucune comparaison pré/post-implantation pour le groupe SpaceOAR ^{MD} ni présentation des effets indésirables pour ce groupe.
Juneja <i>et al.</i> , 2015	Absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Analyse rétrospective de 2 études prospectives qui ont évalué de nouvelles techniques de correction du mouvement intrafractionnel de la prostate; n = 26 (groupe SpaceOAR ^{MD} [n = 12] et groupe contrôle [n = 14]) <u>Paramètres de résultats</u> : • mouvement moyen intrafractionnel (Δ intergroupe) (paramètre de résultat non pertinent pour la présente évaluation) • % des fractions avec un mouvement moyen > 3 mm (Δ intergroupe) (paramètre de résultat non pertinent pour la présente évaluation)
Lawrie <i>et al.</i> , 2018	Résultat fourni dans une autre étude	Revue Cochrane portant sur les interventions visant à réduire les effets gastro-intestinaux indésirables de la radiothérapie pelvienne dans les cancers pelviens primitifs; cette revue n'inclut qu'une seule étude pertinente [Mariados <i>et al.</i> , 2015].
Van Wijk <i>et al.</i> , 2017	Objectif primaire non relié à l'évaluation économique de SpaceOAR ^{MD}	Objectif d'évaluation de la performance d'un espaceur d'hydrogel rectal virtuel en le comparant à une cohorte de 8 individus ayant eu une implantation réelle de l'espaceur. La performance de l'outil virtuel est mesurée sur 3 niveaux, dont le coût-efficacité basé sur un modèle économique déjà publié [Vanneste <i>et al.</i> , 2015].
Mahal <i>et al.</i> , 2014	Autre hydrogel que SpaceOAR ^{MD}	Hydrogel de PEG Duraseal ^{MC} (Covidien)
Mok <i>et al.</i> , 2014	Mauvaise qualité méthodologique	Revue systématique de faible qualité méthodologique [CADTH, 2019] menée avant la publication des résultats de l'essai clinique <i>randomisé</i> pivot [Mariados <i>et al.</i> , 2015]
Montoya <i>et al.</i> , 2018	Aucune information supplémentaire pertinente	Revue narrative

ÉTUDES	RAISONS D'EXCLUSION	DESCRIPTION / DÉTAILS
NIHR, 2014	Résumé	Balayage d'horizon
Picardi <i>et al.</i> , 2016	Absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Étude de cohorte rétrospective ayant pour objectif d'évaluer l'impact de l'hydrogel sur le mouvement interfraction de la prostate chez des patients subissant une RT curative pour le cancer de la prostate avec les techniques modernes de RT guidée par l'image. Un groupe de patients ayant reçu SpaceOAR^{MD} (n = 10) est comparé à un groupe contrôle (n = 10). <u>Paramètres de résultats :</u> • déplacements de la prostate en mm (gauche-droite, antéro-postérieur, supéro-inférieur) (paramètre de résultat non pertinent pour la présente évaluation) • déplacements de la prostate > 5 mm (paramètre de résultat non pertinent pour la présente évaluation)
Pinkawa <i>et al.</i> , 2012	Absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Étude cas-témoins (analyse de paires appariées); n = 28 patients dans chaque sous-groupe (HG RCMI – 78 Gy [2 Gy/fx]); CTRL RC 3D – 70,2 Gy [1,8 Gy/fx]; CTRL RCMI – 76 Gy [2 Gy/fx]) <u>Paramètres de résultats :</u> • changement aux scores de la fonction intestinale et de la gêne liée à la fonction intestinale du questionnaire EPIC de qualité de vie (absence de valeur de p pour comparer les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle) • changement aux scores de la fonction urinaire et de la gêne liée à la fonction urinaire du questionnaire EPIC de qualité de vie (absence de valeur de p pour comparer les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle) • changement aux scores de la fonction sexuelle et de la gêne liée à la fonction sexuelle du questionnaire EPIC de qualité de vie (absence de valeur de p pour comparer les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle) • changement aux scores de la fonction hormonale et de la gêne liée à la fonction hormonale du questionnaire EPIC de qualité de vie (paramètre de résultat d'intérêt non pertinent pour la présente évaluation; absence de valeur de p pour comparer les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle)
Pinkawa <i>et al.</i> , 2013c	Absence de résultats de dosimétrie, de toxicité, de qualité de vie ou d'innocuité (minimalement nécessaires pour l'inclusion)	L'objectif de l'étude est d'évaluer les dimensions de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} et la variabilité de la position de la prostate au cours de la radiothérapie prostatique (RCMI). Un groupe de 15 patients ayant reçu SpaceOAR^{MD} est comparé à un groupe contrôle (n = 30 sans SpaceOAR^{MD}). Les résultats sont évalués avant le début du traitement (T1) et lors de la dernière semaine du traitement (T2, soit 10-12 semaines après l'injection de l'hydrogel pour le groupe SpaceOAR^{MD}). <u>Paramètres de résultats :</u> • volume de la prostate, du rectum et de la vessie (Δ T1/T2 pour chacun des 2 groupes; SpaceOAR^{MD} contre contrôle à T1 et T2) • volume de l'hydrogel en cm³ (Δ T1/T2) • dimension de l'hydrogel (cm) à la base, au milieu et à l'apex (Δ T1/T2) • déplacement de l'hydrogel (T1→T2) • distance entre la prostate et le rectum (SpaceOAR^{MD} contre contrôle et Δ T1/T2) • déplacement de la prostate (% patients ayant un déplacement > 5 mm et Δ T1/T2, dans chaque groupe)
Rohr <i>et al.</i> , 2019	Aucune information supplémentaire pertinente	Revue narrative
Sheridan <i>et al.</i> , 2017	Aucune information supplémentaire pertinente	Revue narrative
Siegel, 2018	Éditorial	Commentaire sur la revue narrative de Sheridan et ses collaborateurs [2017] sans information supplémentaire pertinente

ÉTUDES	RAISONS D'EXCLUSION	DESCRIPTION / DÉTAILS
Van Gysen <i>et al.</i> , 2014	Patients inclus dans une autre étude	Les 10 patients de cette étude sont compris dans les 30 patients de l'étude de Whalley et ses collaborateurs [2016].
Vanneste <i>et al.</i> , 2016a	Méthode de calcul du NTCP	La NTCP a été calculée à partir des paramètres dosimétriques et d'un nomogramme fondé sur des facteurs cliniques. Ce nomogramme est fondé sur des données cliniques acquises entre 2002 et 2004, une époque où les techniques d'administration des doses étaient moins conformes que les techniques modernes de RCMI. De plus, il n'a fait l'objet que d'une validation interne.
Vanneste <i>et al.</i> , 2016b	Aucune information supplémentaire pertinente	Revue narrative
Van Wijk <i>et al.</i> , 2018	Objectif et absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Dans cette étude, on a développé une méthode isotoxique intégrant des marqueurs génétiques de la radiosensibilité rectale combinés à un espaceur rectal virtuel pouvant être utilisée pour appuyer la décision d'implantation d'un espaceur rectal (HG SpaceOAR ^{MD} ou ballon ProSpace ^{MC}) pour un patient spécifique ou non. Le procédé applique une déformation d'image à une image de TDM d'un patient sans espaceur rectal et crée une image TDM virtuelle avec espaceur rectal. La méthode calcule la dose maximale par fraction qui peut être administrée sans dépasser une limite déterminée à l'avance pour la valeur NTCP des saignements rectaux tardifs.
Wilton <i>et al.</i> , 2017	Absence de résultat pertinent pour la présente évaluation	Analyse rétrospective exploratoire des données dosimétriques de l'essai PROMETHEUS. Comparaison d'un groupe de patients qui a utilisé SpaceOAR ^{MD} à un autre groupe de patients qui a utilisé la tige rectale Rectafix ^{MC} . Absence de groupe contrôle et de comparaison pré/post-implantation de SpaceOAR ^{MD} .
Yang <i>et al.</i> , 2013	Objectif : optimisation de planification de traitement	Série de cas (n = 21). Étude visant à évaluer la possibilité d'utiliser l'histogramme de volume de chevauchement (OVH, <i>overlap volume histogram</i>) pour prédire la dose rectale après l'injection de SpaceOAR ^{MD} et optimiser la planification de traitement.
Yeh <i>et al.</i> , 2016	Autre hydrogel que SpaceOAR ^{MD}	Hydrogel de PEG Duraseal ^{MC} (Covidien)
Zilli <i>et al.</i> , 2014	Aucune information supplémentaire pertinente	Revue narrative

Δ : écart; CTRL : contrôle; ECR : essai clinique *randomisé*; EPIC : *Expanded Prostate Cancer Index Composite*; Gy : Gray; HG : hydrogel; mm : millimètres; n : nombre de patients; NIHR : National Institute for Health Research; NTCP : probabilité de complications des tissus sains; PEG : polyéthyléneglycol; RC 3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; TDM : tomodensitométrie.

ANNEXE E

Évaluation globale du niveau de preuve scientifique

Tableau E-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique sur l'utilité de SpaceOAR^{MD}

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} DIMINUE-T-ELLE LA TOXICITÉ RECTALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE (SECTION 3.4.3)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque faible, intermédiaire ou élevé Intervention : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Toxicité rectale aiguë (≤ 3 mois)	1 ECR multicentrique (n = 220) : absence de différence SS pour la sévérité de la toxicité (absente, G1, ≥ G2) [Mariados <i>et al.</i> , 2015] 1 EC phase I/II (n = 140) : absence de différence SS de la présence d'une toxicité gastro-intestinale de G1 et de G2 [Whalley <i>et al.</i> , 2016] 1 étude observationnelle prospective (n = 49) : absence de différence SS de la toxicité de G1 (↑ < 4 selles/jour) [Wolf <i>et al.</i> , 2015] 1 étude de cohorte rétrospective (n = 125) : différence SS de la présence d'une diarrhée de G1 pendant la RT en faveur de l'HG, mais fréquence similaire à 12 semaines post-RT; absence de différence SS pour la présence d'incontinence (G1), de rectite (G1, G2), d'hémorroïdes (G1, G2) [Te Velde <i>et al.</i> , 2017]	Qualité méthodologique	Modérée	1 ECR à risque incertain de biais; 3 études non <i>randomisées</i> à risque sérieux de biais	Modéré
		Cohérence	Élevée	La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée.	
		Transférabilité	Élevée	Études réalisées aux États-Unis (ECR) et en Australie; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.	

Toxicité rectale tardive (> 3 mois)	1 ECR multicentrique (n = 219) : sévérité de la toxicité (absente, G1, ≥ G2) statistiquement moins importante à 15 mois (p = 0,044) [Mariados <i>et al.</i>, 2015]; par contre, fréquence statistiquement similaire de la toxicité de ≥ G1 (2 % contre 7 %) et de ≥ G2 (0 % contre 1,4 %; calculée par l'INESSS) Suivi prolongé à 3 ans de l'ECR (pour 63 % des patients) : incidence cumulative de la toxicité de ≥ G1 et de ≥ G2 moins importante à 3 ans (2 % contre 9 %; 0 % contre 6 %) [Hamstra <i>et al.</i>, 2017] 1 étude de cohorte rétrospective (n = 121) : différence SS de l'incidence cumulative à 3 ans de la diarrhée de G1 (6 % contre 21 %) et de la rectite de G2 (0 % contre 7 %) et G1-2 (9 % contre 27 %), en faveur de l'HG; absence de différence SS de l'incidence cumulative à 3 ans de l'incontinence fécale et des hémorroïdes [Te Velde <i>et al.</i>, 2019] 1 EC phase I/II (n = 140) : toxicité gastro-intestinale de G1 moins importante à > 1 an (17 % contre 42 %); absence de différence SS pour la toxicité de G2 [Whalley <i>et al.</i>, 2016]	Qualité méthodologique	Faible	1 ECR avec risque global élevé de biais en raison de la sélection du résultat rapporté (+ analyse secondaire, consécutive à un suivi prolongé, avec risque incertain de biais); 2 études non <i>randomisées</i> à risque sérieux de biais	Modéré
		Cohérence	Élevée	La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée.	
		Transférabilité	Élevée	Études réalisées aux États-Unis (ECR) et en Australie; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des résultats est faible : incidence cumulative à 3 ans de toxicité/rectite de G2 (0 % contre 6 %/7 %); absence de toxicité de G3 dans les 2 groupes.	

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} PERMET-ELLE DE PRÉSERVER LA QUALITÉ DE VIE INTESTINALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE (SECTION 3.4.6)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque faible, intermédiaire ou élevé Intervention : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Score sommaire de QdV intestinale	1 ECR multicentrique (n = 222 et suivi prolongé à 3 ans pour 63 % des patients) [Hamstra et al., 2017; Mariados et al., 2015] <u>Changement au score (n^{bre} de points)</u> : absence de différence SS à 3 mois; différence SS en faveur de l'HG à 3 ans (↑0,5 point contre ↓5,3 points) <u>Baisse minimalement importante (≥ 5 points; % patients)</u> : absence de différence SS à 3, 6, 12 et 15 mois; différence SS en faveur de l'HG à 3 ans (14 % contre 41 %; RC = 0,28) <u>Baisse modérée (≥ 10 points; % patients)</u> : absence de différence SS à 3, 6, 12 et 15 mois; différence en faveur de l'HG à 3 ans (5 % contre 21 %; RC = 0,30) SS ou non selon l'analyse effectuée (contre modèle linéaire mixte)	Qualité méthodologique	Faible	1 ECR avec risque élevé de biais (+ analyse secondaire, consécutive à un suivi prolongé, avec risque élevé de biais)	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	De 3 à 15 mois : Faible À 3 ans : Modéré	L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant entre 3 et 15 mois. L'impact clinique des résultats semble positif à 3 ans, mais l'amplitude de l'effet est incertaine selon l'analyse effectuée; potentiellement, réduction de 70 % du risque de présenter une baisse modérée (≥ 10 points) de QdV avec HG à 3 ans.	
Score de la fonction intestinale (sous-échelle du questionnaire de QdV)	1 étude de cohorte prospective (n = 167) [Pinkawa et al., 2017a] <u>Changement au score (n^{bre} de points)</u> : absence de différence SS au dernier jour de la RT et à 2 mois; différence SS en faveur de	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte prospective avec risque de biais sérieux	Modéré
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée en Allemagne; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	

	l'hydrogel à 17 mois (0 point contre ↓5 points; n = 150) <u>Baisse modérée (≥ 10 points; % patients)</u> : différence SS en faveur de l'hydrogel à 17 mois (11 % contre 29 %; n = 150) <u>Baisse élevée (≥ 20 points; % patients)</u> : différence SS en faveur de l'hydrogel à 17 mois (1 % contre 7 %; n = 150)	Impact clinique de l'intervention	Modéré	Baisse modérée (≥ 10 points) de la fonction intestinale moins fréquente avec l'HG (Δ de risque de 18 %) Baisse élevée (≥ 20 points) de la fonction intestinale moins fréquente avec l'HG (Δ de risque de 6 %)	
Score de la gêne liée à la fonction intestinale (sous-échelle du questionnaire de QdV)	1 étude de cohorte prospective (n = 167) [Pinkawa et al., 2017a] <u>Baisse modérée (≥ 10 points; % patients)</u> : différence SS en faveur de l'hydrogel à 17 mois (15 % contre 31 %; n = 150) <u>Baisse élevée (≥ 20 points; % patients)</u> : différence SS en faveur de l'HG à 17 mois (3 % contre 16 %; n = 150) 1 étude de cohorte rétrospective (n = 114) [Pinkawa et al., 2017b] <u>Baisse modérée (≥ 10 points; % patients)</u> : différence SS en faveur de l'HG à 17 mois (6 % contre 32 %; n = 85), mais non SS à 63 mois (5 % contre 14 %; n = 65)	Qualité méthodologique	Faible	2 études de cohortes prospective et rétrospective portant en partie sur les mêmes patients à risque sérieux de biais	Faible
		Cohérence	Faible	La direction de l'effet est la même. Par contre, l'amplitude de l'effet à 17 mois n'est pas similaire bien qu'il s'agisse en partie des mêmes patients.	
		Transférabilité	Élevée	Études réalisées en Allemagne; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique des résultats semble positif à 17 mois, mais l'amplitude de l'effet est incertaine. En demeurant conservateur, baisse modérée (≥ 10 points) de la gêne moins fréquente avec l'HG (Δ de risque de 16 %); baisse élevée (≥ 20 points) de la gêne moins fréquente avec l'HG (Δ de risque de 13 %).	

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} DIMINUE-T-ELLE LA TOXICITÉ URINAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE (SECTION 3.5.3)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque faible ou intermédiaire Intervention : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Toxicité urinaire aiguë (≤ 3 mois)	1 ECR multicentrique (n = 220) : absence de différence SS pour la sévérité de la toxicité (absente, G1, ≥ G2); fréquence de la toxicité de G2 : 38 % contre 44 % 1 étude observationnelle prospective (n = 49) : absence de différence SS de toxicité génito-urinaire de G2 (fréquence urinaire et incontinence; 37 % contre 29 %) [Wolf <i>et al.</i> , 2015]	Qualité méthodologique	Modérée	1 ECR à risque incertain de biais; 1 étude non <i>randomisée</i> à risque sérieux de biais	Modéré
		Cohérence	Faible	La direction de l'effet est contraire dans les 2 études.	
		Transférabilité	Élevée	Études réalisées aux États-Unis (ECR) et en Australie; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.	
Toxicité urinaire tardive	1 ECR multicentrique (n = 219) : absence de différence SS pour la sévérité de la toxicité (absente, G1, ≥ G2) à 15 mois [Mariados <i>et al.</i> , 2015] Suivi prolongé à 3 ans de l'ECR (pour 63 % des patients) : incidence cumulative plus faible de l'incontinence urinaire de ≥ G1 à 3 ans (4 % contre 15 %), différence SS dépendante de l'analyse effectuée; absence de différence SS de l'incidence cumulative de la toxicité de ≥ G1 autre que l'incontinence et de la toxicité de ≥ G2 [Hamstra <i>et al.</i> , 2017]	Qualité méthodologique	Modérée	1 ECR avec risque incertain de biais (+ analyse secondaire, consécutive à un suivi prolongé, avec un risque élevé de biais)	Modéré
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant. Aucun effet sur la toxicité de ≥ G2.	

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} PERMET-ELLE DE PRÉSERVER LA QUALITÉ DE VIE URINAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE (SECTION 3.5.4)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque faible, intermédiaire ou élevé Intervention : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Score sommaire de QdV urinaire	1 ECR multicentrique (n = 222, n de l'analyse = ?) [Mariados et al., 2015] <u>Changement au score (n^{bre} de points)</u> : aucune différence SS à 3, 12 et 15 mois; absence de test statistique à 6 mois <u>Baisse ≥ 5 points (seuil arbitraire?) (% patients)</u> : absence de différence SS à 3, 12 et 15 mois; absence de test statistique à 6 mois <u>Baisse ≥ 10 points (seuil arbitraire?) (% patients)</u> : absence de différence SS à 3, 12 et 15 mois; différence SS à 6 mois (9 % contre 22 %, non explicable par les auteurs) ECR (suivi prolongé à 3 ans, n = 140) [Hamstra et al., 2017] <u>Score sommaire (moyenne)</u> : aucune différence SS tout au long de la période de suivi (modèle linéaire mixte) <u>Changement au score (n^{bre} de points)</u> : différence SS à 3 ans en faveur de l'HG (↑0,6 point contre ↓3,3 points), mais n ^{bre} de points n'atteignant pas le seuil de 6 points nécessaire pour	Qualité méthodologique	Faible	1 ECR avec risque incertain de biais (+ analyse secondaire, consécutive à un suivi prolongé, avec risque élevé de biais.	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	De 3 à 15 mois : Faible À 3 ans : Modéré	L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant entre 3 et 15 mois. Baisse modérée (≥ 12 points) de la QdV moins fréquente avec l'HG (Δ de risque de 15 %) à 3 ans.	

	considérer le changement comme minimalement important <u>Baisse minimalement importante (≥ 6 points; % patients) :</u> différence SS à 3 ans en faveur de l'HG (17 % contre 30 %; RC = 0,41), mais non SS si on prend en considération toute la période de suivi <u>Baisse modérée (≥ 12 points; % patients) :</u> différence SS à 3 ans en faveur de l'HG (8 % contre 23 %; RC = 0,31) et tout au long de la période de suivi				
Score de la fonction urinaire (sous-échelle du questionnaire de QdV)	1 étude de cohorte prospective (n = 167) [Pinkawa et al., 2017a] <u>Changement au score (n^{bre} de points) :</u> aucune différence SS au dernier jour de la RT (n = 144), à 2 mois (n = 145) et 17 mois (n = 150)	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte prospective à risque sérieux de biais.	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée en Allemagne; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires.	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	
Score de la gêne liée à la fonction urinaire (sous-échelle du questionnaire de QdV)	1 étude de cohorte rétrospective (n = 114) [Pinkawa et al., 2017b] <u>Changement au score (n^{bre} de points) :</u> aucune différence SS à 17 mois (n = 85) et 63 mois (n = 65)	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte rétrospective à risque sérieux de biais.	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée en Allemagne; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires.	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} PERMET-ELLE DE PRÉSERVER LA QUALITÉ DE VIE SEXUELLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE (SECTION 3.6.3 ET SECTION 3.6.4)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque faible, intermédiaire ou élevé Intervention : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : RT externe (autre que SABR) normofractionnée en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	NOMBRE D'ÉTUDES ET EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Score sommaire de la QdV sexuelle	1 ECR (avec suivi prolongé à 3 ans pour 63 % des patients, n = ?) [Hamstra et al., 2017] Score sommaire (moyenne) : aucune différence SS tout au long de la période de suivi jusqu'à 3 ans (modèle linéaire mixte) Baisse minimalement importante (≥ 11 points; % patients) : aucune différence SS à 3 ans (43 % contre 47 %) Baisse modérée (≥ 22 points; % patients) : aucune différence SS à 3 ans (27 % contre 30 %)	Qualité méthodologique	Faible	Analyse secondaire après suivi prolongé d'un ECR, à risque élevé de biais	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Études réalisées aux États-Unis (ECR) et en Allemagne (cohortes); contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	
Score de la fonction sexuelle (sous-échelle du questionnaire de QdV)	1 étude de cohorte prospective [Pinkawa et al., 2017a] Changement au score (n ^{bre} de points) : aucune différence SS au dernier jour de la RT (n = 144), à 2 mois (n = 145) et 17 mois (n = 150)	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte prospective à risque sérieux de biais.	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée en Allemagne; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires.	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	
Score de la gêne liée à la fonction	1 étude de cohorte rétrospective [Pinkawa et al., 2017b]	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte rétrospective à risque sérieux de biais.	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude.	

sexuelle (sous-échelle du questionnaire de QdV)	<u>Changement au score (n^{bre} de points)</u> : aucune différence SS à 17 mois (n = 85) et 63 mois (n = 65)	Transférabilité	Élevée	Étude réalisée en Allemagne; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires.	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	
QdV de vie sexuelle – sous-groupe de patients ayant une meilleure QdV sexuelle à la base (section 3.6.4)	ECR avec suivi prolongé (n = 88 au départ, puis n = 54 à 3 ans) [Hamstra et al., 2018] <u>Score sommaire</u> : aucune différence SS à 3, 6, 12, 15 mois, et à 3 ans (Δ = 13 points de hausse non SS entre les 2 groupes) <u>Baisse minimalement importante (≥ 11 points) du score sommaire (% patients)</u> : aucune différence SS à 3, 6, 12 et 15 mois, et à 3 ans (53 % contre 75 %) <u>Baisse modérée (≥ 22 points) du score sommaire (% patients)</u> : aucune différence SS à 3, 6, 12 et 15 mois, et à 3 ans (41 % contre 60 %) <u>Proportion de patients ayant maintenu une qualité d'érection suffisante pour avoir des rapports sexuels (n = 49)</u> : hausse SS à 3 ans (67 % contre 38 %); hausse à 6, 12 et 15 mois (sans test statistique)	Qualité méthodologique	Insuffisante	Analyse de sous-groupe exploratoire d'un ECR (22 % de l'échantillon original), à risque élevé de biais; puissance statistique potentiellement insuffisante.	Insuffisant
		Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
		Transférabilité	Modérée	Étude réalisée aux États-Unis; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires; résultats ne s'appliquant qu'aux patients qui ont une bonne QdV sexuelle à la base.	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	Hypothétiquement, l'impact clinique serait positif et l'amplitude de l'effet serait modérée pour la qualité de l'érection, mais les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions.	

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} DIMINUE-T-ELLE LA TOXICITÉ RADIO-INDUITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE D'ABLATION (SECTION 3.7.2)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate cliniquement localisé à risque faible ou intermédiaire Intervention : Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (37,5-40 Gy en 5 fx) en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (37,5-40 Gy en 5 fx) en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Toxicité gastro-intestinale aiguë (< 3 mois post-RT) tardive (> 3 mois post-RT)	1 étude de cohorte rétrospective (n = 551) [Zelevsky et al., 2019] Absence de différence SS de la toxicité aiguë de ≥ G2; aucun G3 Diminution SS de la toxicité tardive de ≥ G2 après un suivi médian de 17 mois (1 % contre 6 %; RC = 0,24; IC 95 % : 0,08-0,71)	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte rétrospective à risque sérieux de biais	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	Réduction de 76 % du risque de toxicité gastro-intestinale tardive de G2-3; Δ de risque de 5 %	
Toxicité génito-urinaire aiguë (< 3 mois post-RT) tardive (> 3 mois post-RT)	1 étude de cohorte rétrospective (n = 551) [Zelevsky et al., 2019] Absence de différence SS de la toxicité aiguë de ≥ G2 Diminution SS de la toxicité tardive de ≥ G2 après un suivi médian de 17 mois (15 % contre 32 %; RC = 0,37; IC 95 % : 0,25-0,57)	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte rétrospective à risque sérieux de biais	Modéré
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Modéré	Δ de risque de 17 %; réduction de 63 % du risque de toxicité génito-urinaire tardive de G2-3; par contre, le RC surestime l'effet d'un traitement lorsque le risque de base est élevé*, comme c'est le cas ici.	

QUESTION D'ÉVALUATION : L'UTILISATION DE L'HYDROGEL SPACEOAR ^{MD} DIMINUE-T-ELLE LA TOXICITÉ RADIO-INDUITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE TRAITÉS PAR CURIETHÉRAPIE À HAUT DÉBIT DE DOSE SUIVIE D'UNE RADIOTHÉRAPIE EXTERNE (SECTION 3.8.2.3)?					
Population : Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou élevé Intervention : Curiethérapie à haut débit de dose (16 Gy en 2 fx ou 18 Gy en 3 fx) suivie d'une radiothérapie externe (54,4 Gy, 1,8 Gy/fx) en présence de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} Comparaison : Curiethérapie à haut débit de dose (16 Gy en 2 fx ou 18 Gy en 3 fx) suivie d'une radiothérapie externe (54,4 Gy, 1,8 Gy/fx) en l'absence de SpaceOAR ^{MD}					
PARAMÈTRES DE RÉSULTAT	EFFET DE SPACEOAR ^{MD} PAR RAPPORT AU GROUPE CONTRÔLE	APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE			NIVEAU DE PREUVE
		CRITÈRES	APPRÉCIATION	COMMENTAIRES	
Toxicité gastro-intestinale aiguë (< 3 mois post-RT) tardive (> 3 mois post-RT)	1 étude de cohorte rétrospective (n = 97) [Chao et al., 2019c] Différence SS de la toxicité aiguë de ≥ G1 (G1 sauf 1 cas de G2, 13 % contre 31 %); absence de différence SS de la toxicité aiguë de G2 (0 % contre 1,5 %); aucun G3 Absence de différence SS de la toxicité tardive de G1; aucun G2 ni G3	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte rétrospective à risque sérieux de biais Effectif du groupe SpaceOAR ^{MD} (n = 32) potentiellement insuffisant pour détecter la toxicité de grade plus élevé qui est peu fréquente dans l'ensemble de la cohorte	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	
		Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis en Australie; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	
Toxicité génito-urinaire aiguë (< 3 mois post-RT) tardive (> 3 mois post-RT)	1 étude de cohorte rétrospective (n = 97) [Chao et al., 2019c] Absence de différence SS de la toxicité aiguë de tous grades (83 % contre 92 %) et de G2 (0 % contre 1,5 %); aucun G3	Qualité méthodologique	Faible	1 étude de cohorte rétrospective à risque sérieux de biais Effectif du groupe SpaceOAR ^{MD} (n = 32) potentiellement insuffisant pour détecter la toxicité de grade plus élevé qui est peu fréquente dans l'ensemble de la cohorte	Faible
		Cohérence	s. o.	1 seule étude	

	Absence de différence SS de la toxicité tardive de tous grades (47 % contre 43 %), de G2 (3 % contre 8 %) et G3 (3 % contre 6 %)	Transférabilité	Élevée	Étude réalisée aux États-Unis en Australie; contexte de soins potentiellement similaires; population étudiée et population ciblée similaires	
		Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est limité ou insuffisant.	

Δ : écart; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; G1 : grade 1; G2 : grade 2; G3 : grade 3; Gy : Gray; HG : hydrogel; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; p : valeur de p; QdV : qualité de vie; n : nombre de patients; n^{bre} : nombre; RC : rapport de cotes; RT : radiothérapie; s. o. : sans objet; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; SS : statistiquement significative.

* Au-dessus de 25 % environ.

ANNEXE F

Description des caractéristiques des études primaires retenues

Tableau F-1 Description des études primaires retenues pour l'évaluation de l'efficacité et de l'utilité cliniques ainsi que des effets indésirables

Alongi et al., 2013	
Pays	Italie
Plan d'étude	Essai clinique de phase II, prospectif
Nombre de patients	40 (8 avec SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Évaluer la faisabilité et les effets indésirables précoces et tardifs d'une SABR hypofractionnée de courte durée au moyen de la VMAT avec faisceaux FFF (<i>Flattening Filter Free</i>)
Sélection des patients et critères d'inclusion	Recrutement débutant en février 2012; critères d'inclusion : âge ≤ 80 ans; WHO-PS ≤ 2, APS ≤ 20 ng/ml, adénocarcinome confirmé à l'histologie pour lequel aucune irradiation prophylactique des ganglions lymphatiques n'est requise, stade T1-2N0M0, aucune chirurgie prostatique antérieure autre qu'une résection transurétrale de la prostate (RTUP), pas de tumeur maligne au cours des 5 dernières années, IPSS 0-7 <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : SpaceOAR ^{MD} suggéré aux patients dans les cas critiques, sur décision du médecin en fonction du bénéfice dosimétrique potentiel attendu, fondé sur une évaluation du plan de traitement (TDM) acquis en l'absence d'HG
Critères d'exclusion	Stade cN0 ou risque d'atteinte ganglionnaire > 15 % (selon la formule de Roach pour les vésicules séminales); RTUP antérieure < 6 semaines avant la RT; chirurgie antérieure de la prostate autre que la RTUP; irradiation pelvienne antérieure. Le diabète, l'utilisation d'anticoagulants, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin n'étaient considérés comme des critères d'exclusion que pour les patients recevant SpaceOAR ^{MD} .
Suivi	Médiane : 11 mois; étendue : 5-16 mois
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane : 70; étendue : 56-80 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : faible : 26/40; intermédiaire : 14/40 <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane : 6,25; étendue : 0,50-13,43 <u>Score de Gleason</u> : médiane : 6; étendue : 6-7 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne ± écart-type : 65,7 ± 20,6 <u>Hormonothérapie</u> : avec : 25 % (10/40); sans : 75 % (30/40)
Technique d'implantation de l'HG	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : non <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : SABR (LINAC) - VMAT (RapidArc) guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 35 Gy (5 fx de 7 Gy), tous les 2 jours pour 10 jours au total (médiane : 11,8; étendue : 9-22) <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales (59,9 ± 21,6 cm ³) <u>PTV</u> : CTV + 3-5 mm (107,5 ± 33,7 cm ³) <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM + IRM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Le premier auteur a reçu des honoraires des compagnies Varian et Augmenix. Le deuxième auteur est le conseiller scientifique de Varian Medical Systems et le directeur de la recherche et du développement technologique de l'Institut d'oncologie de la Suisse italienne (IOSI) à Bellinzona. L'étude a été partiellement financée par une bourse de recherche de Varian Medical Systems.

Paramètres de résultats retenus	Effets indésirables
Berlin et al., 2017	
Pays	Canada
Plan d'étude	Série de cas avec contrôle historique
Nombre de patients	10 patients (avec et sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Décrire l'expérience initiale d'utilisation d'un espaceur d'hydrogel (SpaceOAR ^{MD}) pour séparer l'espace interspatial prostate-rectum chez des patients devant subir une radiothérapie radicale hypofractionnée, guidée par l'image et modulée en intensité (RCMI); décrire et discuter de l'impact de SpaceOAR ^{MD} dans le contexte de la RCMI guidée par l'image hypofractionnée, ainsi que des considérations particulières relatives à ses applications dans le contexte canadien.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé qui devaient recevoir une radiothérapie radicale; les 5 patients témoins ont été sélectionnés aléatoirement parmi des cas historiques ayant subi une radiothérapie avec un protocole semblable (RCMI guidée par l'image, 60 Gy en 20 fx)
Critères d'exclusion	nd
Suivi	nd
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : localisé <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : nd <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : locale (20 cc de lidocaïne à 1 % sous contrôle échographique transrectal) <u>Hydrodissection préalable</u> : 5-15 cc de solution saline <u>Injection de l'HG</u> : 10 cc; aiguille de 18 G (15 cm) insérée parallèlement à la sonde échographique transrectale fixée à un appui (<i>stepper</i>) de curiethérapie <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3 marqueurs d'or insérés par voie transpérinéale <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : entre 15 et 25 minutes <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 60 Gy en 20 fx (3 Gy/fx) <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM dans un délai de 3-10 jours
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs ne font état d'aucun intérêt personnel ou financier concurrent.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale, effets indésirables, aspects organisationnels, outil d'aide à la décision
Beydoun et al., 2013	
Pays	Australie
Plan d'étude	Série de cas
Nombre de patients	5
Objectif(s)	Démontrer la faisabilité de l'utilisation d'un espaceur rectal d'hydrogel pour réduire la dose de radiation rectale chez les patients présentant une dosimétrie rectale sous-optimale après une curiethérapie interstitielle par implants permanents d'iode 125.

Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé confirmé par histopathologie, qui avaient eu une curiethérapie interstitielle de la prostate à l'iode 125 et qui présentaient une dosimétrie rectale sous-optimale ($V_{100} > 1,3$ cc) 30 jours après la mise en place d'implants permanents <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : dosimétrie sous-optimale
Critères d'exclusion	nd
Suivi	4-6 semaines après l'implantation de l'hydrogel
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne et médiane : 60; étendue : 57-65 <u>Stade</u> : T1c <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane : 4,2; étendue : 2,6-5,2 <u>Score de Gleason</u> : 7 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : médiane : 38; étendue : 34-59 <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : 1 patient sur 5
Technique d'implantation de l'HG	<u>Type d'anesthésie</u> : générale <u>Hydrodissection préalable</u> : 10 ml de solution saline <u>Injection de l'HG</u> : aiguille de 18 G; environ 15 ml (moyenne de 14,6 ml); voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : s. o. <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : curiethérapie interstitielle par implants permanents d'iode 125 <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 13 implants (selon la figure 1) <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Cette étude a été financée par le St George Hospital Cancer Care Center Research Trust.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale, effets indésirables, aspects organisationnels
Chao et al., 2019c	
Pays	Australie
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Nombre de patients	97 (32 avec SpaceOAR ^{MD} et 65 sans)
Objectif(s)	Rapporter les résultats de la dosimétrie rectale et de la toxicité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé qui suivent une curiethérapie à haut débit de dose combinée à une radiothérapie externe avec ou sans insertion d'un espaceur rectal d'hydrogel.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients consécutifs atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé, traités par CuT HDD combinée à la radiothérapie externe dans un centre (Genesis Care Victoria) entre 2010 et 2017 <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : à partir de 2014, le protocole de l'hôpital incluait l'insertion de SpaceOAR ^{MD} ; les patients traités avant 2014 n'ont pas reçu SpaceOAR ^{MD}
Critères d'exclusion	nd
Suivi	Médiane (étendue) : 60 mois (12-125 mois); HG : 42 mois (12-63 mois); CTRL : 65 mois (26-125 mois); visites hebdomadaires durant la RCMI, tous les 3 mois pour la première année et tous les 6 mois jusqu'à 5 ans
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane (étendue) : 74 (52-84); HG : 76,7 (52,2-84,5); CTRL : 73,4 (60,1-80,8) <u>Stade</u> : T1/T2/T3; 19 %/49 %/32 %; HG : 16 %/34 %/50 %; CTRL : 20 %/57 %/23 % <u>Groupe de risque</u> : intermédiaire (43 %) et élevé (57 %)

	<u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane (étendue) : 9,7 (3,2-47); HG : 11,6 (5,6-47); CTRL : 9,5 (3,2-29,9) <u>Score de Gleason</u> : score 6/7/8/9/10; n = 5/53/16/22/1; HG : n = 0/16/3/13/0; CTRL : n = 5/37/13/9/1 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : 44,6 (23,3-117,5); HG : 46,7 (30,3-84,5); CTRL : 43,1 (23,3-117,5); p = 0,95 <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : 90 % (HG : 100 %; CTRL : 85 %)
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : anesthésie rachidienne (<i>spinal anesthesia</i>) <u>Hydrodissection préalable</u> : avec solution saline <u>Injection de l'HG</u> : injection transpérinéale de 10 ml d'hydrogel avec une aiguille de 18 G; après l'insertion de cathéter de CuT <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3 grains d'or <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : CuT HDD (iridium 192) et RCMI guidées par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : CuT : 18 Gy en 3 fx (2010-2011; 25 %) ou 16 Gy en 2 fx (à partir de 2012, selon les modifications du protocole de l'établissement; 75 %), minimum de 6 heures entre chaque fx; RCMI : 50,4 Gy en 28 fx (1,8 Gy/fx); CuT administrée ≤ 2 semaines avant la RCMI <u>CTV</u> : CuT : prostate seule avec marge de 0-3 mm; RCMI : prostate + vésicules séminales <u>PTV</u> : CuT : CTV; RCMI : CTV + 5-7 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : s. o. <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts. Les sources de financement n'ont pas été déclarées.
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec d'implantation, toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire
Chao et al., 2019b	
Pays	Australie
Plan d'étude	Essai clinique de phase II, prospectif
Nombre de patients	31
Objectif(s)	Déterminer si le degré de séparation de la prostate et du rectum à l'aide d'un espaceur d'hydrogel et son effet sur la diminution de la dose rectale peuvent être reproduits dans le milieu communautaire.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Recrutement de janvier 2016 à janvier 2017; critères d'inclusion : adénocarcinome de stade cT1-3aN0M0 confirmé à l'histologie
Critères d'exclusion	Stade cT4, contre-indication à la RT (RT antérieure, atteinte du tissu conjonctif) ou à l'IRM
Suivi	Médiane : 12 mois; étendue : 6-18 mois
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : 73,7; étendue : 61-81 <u>Stade</u> : cT1 : 4/31, cT2 : 21/31, cT3a : 6/31 <u>Groupe de risque</u> : faible : 3/31; intermédiaire : 19/31; élevé : 9/31 <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : 2,5; étendue : 0,1-14,1 <u>Score de Gleason</u> : médiane : 7; étendue : 6-9 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : pré-HG : 52,1; post-HG : 57,4 <u>Volume du rectum (cc)</u> : pré-HG : 73,1; post-HG : 74,3 <u>Hormonothérapie</u> : avec : 90 % (28/31); sans : 10 % (3/31)
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : générale <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal (après l'insertion de marqueurs fiduciaires); 2 semaines avant le début de la RT

	<u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3 grains d'or; par voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : pour tous, avant l'insertion des marqueurs fiduciaires et de l'HG <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (39 fx de 2 Gy); chaque jour <u>CTV</u> : prostate + vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 5-7 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM dans un délai de 5-7 jours
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Les sources de financement n'ont pas été déclarées.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale, aspects organisationnels
Eckert et al., 2013	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Étude pilote observationnelle prospective DRKS00003273 (German Clinical Trials Register)
Nombre de patients	11
Objectif(s)	Évaluer prospectivement une approche innovante d'injection d'hydrogel entre la prostate et le rectum pour réduire la dose de rayonnement au rectum et donc les effets secondaires (toxicité aiguë et chronique) d'une RCMI avec escalade de dose jusqu'à 78 Gy.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate localisé (T1-2N0M0) et confirmé à l'histologie (score de Gleason 6-7, taux d'APS < 20 ng/ml)
Critères d'exclusion	Les patients présentant un risque élevé d'adhérences dans l'espace périrectal, par exemple souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire, de prostatite chronique et de maladie périanale; tumeurs de stade T3
Suivi	4-12 semaines post-RT
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne/médiane : 71; étendue : 60-79 <u>Stade</u> : T1-2N0M0; T1c : 80 %; T2aT2b : n = 20 % <u>Groupe de risque</u> : faible : 20 %; intermédiaire : 80 % <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : moyenne : 7,7; étendue : 3,9-13 <u>Score de Gleason</u> : 6 (20 %) ou 7 (80 %) <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : offerte aux patients à risque intermédiaire (4-6 mois)
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : locale <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline, sous guidage échographique <u>Injection de l'HG</u> : voie transpérinéale <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : oui <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd

Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMi guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy en 39 fx (2 Gy/fx; 5 fx/sem.) <u>CTV</u> : risque faible : prostate; risque intermédiaire : prostate + vésicules séminales (1-2 cm proximaux) <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM + IRM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Au nom de tous les auteurs, le dernier auteur déclare ce qui suit : Augmenix, Inc. a fourni 10 espaceurs en hydrogel pour les patients.
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec d'implantation, distance entre la prostate et le rectum, effets indésirables
Hatiboglu et al., 2012	
Pays	Allemagne et Suisse
Plan d'étude	Série de cas prospective, multicentrique
Nombre de patients	29
Objectif(s)	Décrire la technique utilisée pour appliquer un espaceur d'hydrogel entre la prostate et le rectum afin de diminuer la dose de rayonnement reçu par le rectum chez les patients atteints du cancer de la prostate qui subissent une radiothérapie; évaluer l'efficacité, l'innocuité et la durée de la procédure.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Hommes pour qui un traitement de radiothérapie externe est indiqué en raison d'un cancer de la prostate confirmé à l'anatomopathologie, recrutés entre le 19 juillet 2010 et le 21 janvier 2011. Critères d'inclusion : cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire
Critères d'exclusion	Maladie métastatique; antécédents de prostatectomie ou d'autres interventions chirurgicales de la prostate (p. ex., RTUP); radiothérapie antérieure de la prostate ou pelvienne; antécédents de chirurgie rectale ou gastro-intestinale; maladie intestinale inflammatoire active
Suivi	6 mois post-injection de l'hydrogel
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne : ~67 <u>Stade</u> : T1c-T2c <u>Groupe de risque</u> : faible ou intermédiaire <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : 4-10 pour 59 % des patients <u>Score de Gleason</u> : 6 (48 %) et 7 (52 %) <u>Volume de la prostate (cc)</u> : médiane : 58; < 80 ml (selon le critère d'inclusion) <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline ± lidocaïne à 0,5-1,0 % <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; aiguille de 18 G (15 cm); voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal; 19 jours avant le début de la RT <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : si utilisé : par voie transpérinéale, avant l'injection de l'hydrogel <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : à la discrétion du clinicien, au moment de l'insertion de l'hydrogel <u>Temps d'exécution</u> : 16 minutes au total (de l'insertion de la sonde jusqu'au retrait); 6,3 minutes de l'insertion de l'aiguille au retrait <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMi <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy sur 8 sem., 2 Gy/fx, 5 fx/sem. <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM ou IRM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM ou IRM dans un délai de 3-5 jours

Conflits d'intérêts et sources de financement	Conflits d'intérêts : aucun déclaré. Les sources de financement n'ont pas été déclarées.
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec d'implantation, distance entre la prostate et le rectum, dosimétrie rectale, aspects organisationnels
Hoe et al., 2019	
Pays	Australie
Plan d'étude	Étude de cas
Nombre de patients	1
Objectif(s)	Présenter le cas d'un homme de 61 ans qui a développé un abcès périprostatique, une complication rare de l'espaceur d'hydrogel utilisé avec la radiothérapie.
Sélection des patients et critères d'inclusion	s. o.
Critères d'exclusion	s. o.
Suivi	nd (> 2 mois)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : 61 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : nd <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : voie transpérinéale <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3 grains d'or <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : céfazoline <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RT externe <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : nd <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : nd
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer. Les auteurs n'ont déclaré aucune subvention spécifique pour cette recherche de la part d'un organisme de financement dans les secteurs public, commercial ou à but non lucratif.
Paramètres de résultats retenus	Effets indésirables
King et al., 2018	
Pays	Irlande
Plan d'étude	Étude de faisabilité prospective
Nombre de patients	6
Objectif(s)	Présenter une première expérience d'utilisation de SpaceOAR ^{MD} avec la SABR de la prostate; évaluer la tolérabilité de l'espaceur, l'impact dosimétrique et la toxicité précoce.

Sélection des patients et critères d'inclusion	Recrutement prévu de 30 patients en cours (selon ClinicalTrials.gov; dernière mise à jour du site le 21 août 2018); 6 premiers patients recrutés dans l'essai clinique <i>randomisé</i> (de faisabilité) SPORT High-Risk Trial [NCT03253978] évaluant la SABR ($\pm$ irradiation ganglionnaire élective) pour le cancer de la prostate à risque élevé
Critères d'exclusion	Hommes âgés ≥ 18 ans et répondant à ≥ 1 des critères suivants : adénocarcinome de la prostate confirmé à l'histologie au stade cT3N0M0, score de Gleason ≥ 7 (4 + 3) et/ou APS > 20 et devant recevoir 1-3 ans de privation androgénique dans le cadre de leur traitement standard
Suivi	nd
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : cT3N0M0 (selon le critère d'inclusion) <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : > 20 (selon le critère d'inclusion) <u>Score de Gleason</u> : ≥ 7 (selon le critère d'inclusion) <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : patients devant recevoir 1-3 ans de privation androgénique dans le cadre de leur traitement standard (selon le critère d'inclusion)
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : locale (10 ml lidocaïne 1 % dans les tissus sous-cutanés et 10 ml dans les faisceaux neurovasculaires prostatiques de manière bilatérale) <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; aiguille de 18 G; voie transpérinéale sous guidage échographique (sagittal) transrectal; en position de lithotomie dorsale (après 6 biopsies intraprostatiques et l'insertion de 3 marqueurs fiduciaires) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3 marqueurs; voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal; en position de lithotomie dorsale, sous anesthésie locale <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : ciprofloxacine orale (5 jours) à débiter immédiatement après l'insertion de l'HG <u>Temps d'exécution</u> : 20-25 min (patients libérés 1 h après la fin) <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : 2 oncologues cliniciens consultants expérimentés en CuT prostatique
Radiothérapie	<u>Type</u> : SABR-VMAT guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 40 Gy en 5 fx au CTV (36,25 Gy au PTV) <u>CTV</u> : prostate + les 10 mm proximaux des vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 5 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM (le même jour) dans un délai de 1 sem.
Conflits d'intérêts et sources de financement	Belfast Health and Social Care Trust a un accord de recherche avec un distributeur britannique de SpaceOAR ^{MD} (OSL, Shrewsbury, UK), pour l'utilisation de l'hydrogel dans l'essai clinique SPORT. Ce travail a été soutenu par des subventions de Prostate Cancer UK, CRUK et la Fondation Movember, la division de recherche et développement de la Public Health Agency et les Friends of the Cancer Centre. La planification de l'étude a été réalisée à l'aide d'un matériel gracieusement offert par les Friends of the Cancer Centre.
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec de l'implantation, dosimétrie rectale et à la vessie, effets indésirables, aspects organisationnels
linuma et al., 2019	
Pays	Japon
Plan d'étude	Étude de cas
Nombre de patients	1
Objectif(s)	Rapporter un cas de guérison spontanée de la pénétration rectale associée à l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} qui sera évaluée par IRM et par colofibroscopie.

Sélection des patients et critères d'inclusion	s. o.
Critères d'exclusion	s. o.
Suivi	nd (≥ 1 mois)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : 63 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : intermédiaire <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : 7,17 <u>Score de Gleason</u> : score 4+3 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : voie transpérinéale sous guidage échographique <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : CuT avec 60 implants permanents d'iode 125 <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 104 Gy <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts concurrents. Aucun financement n'a été reçu.
Paramètres de résultats retenus	Effets indésirables
Mariados et al., 2015 Pieczonka et al., 2016 Fischer-Valuck et al., 2017 Hamstra et al., 2017 Hamstra et al., 2018 Karsh et al., 2018	
Pays	États-Unis
Plan d'étude	Essai clinique <i>randomisé</i> de phase 3, en simple aveugle, multicentrique (20 centres), NCT01538628
Nombre de patients	<u>Mariados et al., 2015</u> : 149/73 (avec et sans SpaceOAR ^{MD}) <u>Pieczonka et al., 2016</u> : 149/73 (avec et sans SpaceOAR ^{MD}) <u>Hamstra et al., 2017</u> : 94/46 patients (63 % de chaque groupe) ayant participé à un suivi prolongé (3 ans post-intervention) <u>Hamstra et al., 2018</u> : 213 patients qui avaient un résultat initial de qualité de vie sexuelle disponible
Objectif(s)	<u>Mariados et al., 2015</u> : Évaluer prospectivement l'innocuité et l'efficacité (irradiation rectale, toxicité, qualité de vie) de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} chez les hommes subissant une RCMI de la prostate guidée par l'image. <u>Pieczonka et al., 2016</u> : Évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'application de l'hydrogel, évaluer la tolérance à l'hydrogel implanté et déterminer l'impact sur la dosimétrie, la toxicité et la qualité de vie. <u>Fischer-Valuck et al., 2017</u> : Évaluer l'implantation et la distribution de l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} et corréler la symétrie de l'espaceur avec la réduction de la dose rectale ainsi que l'infiltration de la paroi rectale à la toxicité aiguë et tardive.

	<u>Hamstra <i>et al.</i>, 2017</u> : Présenter les résultats d'un suivi prolongé à 3 ans de l'ECR pivot; analyse secondaire. <u>Hamstra <i>et al.</i>, 2018</u> : Effectuer une analyse post hoc de sous-groupe après prolongation de l'essai jusqu'à 3 ans; vérifier la corrélation entre la dose de radiation au bulbe pénien et la qualité de vie sexuelle des patients. <u>Karsh <i>et al.</i>, 2018</u> : Passer en revue et résumer les résultats cliniques, y compris l'innocuité de la technique d'application de l'espaceur prostate-rectum, la qualité de l'implant et la réduction de la dose rectale qui en résulte, la toxicité aiguë et tardive, rectale, urinaire et sexuelle, ainsi que les résultats rapportés par le patient.
Sélection des patients et critères d'inclusion	<u>Mariados <i>et al.</i>, 2015</u> : Recrutement de janvier 2012 à avril 2013. Les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade T1 ou T2, ayant un score de Gleason ≤ 7, une concentration d'APS > 20 ng/ml et un score de performance de Zubrod de 0 à 1, qui prévoyaient subir une RCMI guidée par l'image, étaient des candidats potentiels. <u>Hamstra <i>et al.</i>, 2017</u> : La participation à ce protocole de suivi prolongé était volontaire, chaque établissement choisissant de participer ou non. Le suivi prolongé s'est poursuivi jusqu'en avril 2016, lorsque 63 % des patients du groupe de l'HG (n = 94) et du groupe CTRL (n = 46) étaient évaluable. <u>Hamstra <i>et al.</i>, 2018</u> : L'analyse tient compte des 213 patients qui avaient un résultat initial de qualité de vie sexuelle disponible.
Critères d'exclusion	Volume prostatique > 80 cc; envahissement extracapsulaire de la maladie ou des carottes de biopsie positives à plus de 50 %; maladie métastatique; privation androgénique indiquée ou récente; chirurgie ou RT prostatique antérieure
Suivi	<u>Mariados <i>et al.</i>, 2015</u> : 15 mois post-injection de l'HG <u>Hamstra <i>et al.</i>, 2017</u> : médiane : 37 mois; (HG : 37,1 mois, étendue 32-47; CTRL : 37,0 mois, étendue 26-46; p > 0,1)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne; HG : 66,4; CTRL : 67,7; p = 0,217 <u>Stade</u> : T1-T1c/T2-T2c; HG : 64 %/36 %; CTRL : 68 %/32 %; p = 0,549 <u>Groupe de risque</u> : faible et intermédiaire (selon Hamstra et ses collaborateurs [2018]) <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : moyenne; HG : 5,6; CTRL : 5,7; p = 0,813 <u>Score de Gleason</u> : score 6/7; HG : 64 %/36 %; CTRL : 51 %/49 %; p = 0,059 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : moyenne; HG : 47,3; CTRL : 49,6; p = 0,286 <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : 0 % (critère d'inclusion)
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : générale : 36,4 %; locale : 31,4 %; <i>monitored anesthesia care</i> : 25,5 %; sédation consciente : 5,5 %; autre : 10,5 % <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml (selon le site Web ClinicalTrials.gov), voie transpérinéale sous guidage échographique transtectal, immédiatement après l'insertion de marqueurs fiduciaux <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : 3 grains d'or <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : 95 % (avant l'insertion des marqueurs fiduciaux et de l'HG, le cas échéant) <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : radio-oncologues et urologues pour l'injection; 3 radio-oncologues ont déterminé la symétrie de l'hydrogel post-injection.
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 79,2 Gy (1,8 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate $\pm$ vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV +5-10 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM + IRM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM dans un délai de 5 à 10 jours
Conflits d'intérêts et sources de financement	<u>Mariados <i>et al.</i>, 2015</u> : 2 des auteurs sont actionnaires d'Augmenix, Inc. (fabricant); l'étude a été financée par le fabricant. <u>Pieczonka <i>et al.</i>, 2016</u> : Intérêt financier et/ou autre relation avec Augmenix, Inc. pour 2 des auteurs <u>Fischer-Valuck <i>et al.</i>, 2017</u> : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; l'étude a été financée par le fabricant. <u>Hamstra <i>et al.</i>, 2017</u> : 2 des auteurs étaient actionnaires d'Augmenix, Inc., 1 autre auteur a reçu des honoraires et des fonds du fabricant et 2 autres ont été consultants pour le fabricant; l'étude a été financée par le fabricant.

	<u>Hamstra et al., 2018</u> : 2 des auteurs étaient actionnaires d'Augmenix, Inc., 1 autre auteur a reçu des honoraires et des fonds du fabricant, 2 autres ont été consultants pour le fabricant et 3 autres ont fourni des services de laboratoire pour le fabricant; l'étude a été financée par le fabricant. <u>Karsh et al., 2018</u> : 7 des auteurs ont été des investigateurs participant à l'étude, 1 autre auteur a été investigateur dans l'étude et actionnaire d'Augmenix, Inc., 1 autre a été un consultant rémunéré pour le fabricant et 1 autre a été investigateur dans l'étude et un consultant rémunéré par le fabricant.
Paramètres de résultats retenus	<u>Mariados et al., 2015</u> : succès/échec de l'implantation, distance entre la prostate et le rectum, dosimétrie rectale et à la vessie, toxicité rectale et urinaire, qualité de vie intestinale et urinaire, contrôle tumoral selon le niveau de l'APS, effets indésirables <u>Pieczonka et al., 2016</u> : facilité d'implantation, effets indésirables <u>Fischer-Valuck et al., 2017</u> : positionnement/symétrie de l'hydrogel <u>Hamstra et al., 2017</u> : dosimétrie rectale et au bulbe pénien, toxicité rectale et urinaire, qualité de vie intestinale, urinaire et sexuelle, contrôle tumoral selon le niveau de l'APS <u>Hamstra et al., 2018</u> : dosimétrie du bulbe pénien, qualité de vie sexuelle <u>Karsh et al., 2018</u> : succès/échec d'implantation, effets indésirables
Morita et al., 2020	
Pays	États-Unis
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Nombre de patients	300 (100 avec SpaceOAR ^{MD} et 200 sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Rendre compte d'une première expérience de placement d'un espaceur en hydrogel SpaceOAR ^{MD} en combinaison avec une curiethérapie à bas débit de dose d'iode 125 pour le cancer de la prostate. Les données dosimétriques post-implant ont été comparées à celles de 200 patients traités sans espaceur.
Sélection des patients et critères d'inclusion	D'avril 2018 à décembre 2018, l'hydrogel SpaceOAR ^{MD} a été placé chez 100 patients consécutifs atteints d'un cancer de la prostate localisé subissant une curiethérapie à bas débit de dose d'iode 125. D'août 2016 à mars 2018, 200 patients traités par CuT à BDD
Critères d'exclusion	nd
Suivi	s. o. (dosimétrie 30 jours après le début de la CuT)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane (étendue); HG : 70 (49-84); CTRL : 72 (61-79); p = 0,11 <u>Stade</u> : T1c/T2a/T2c/T3a/T3c/T4; HG : 36 %/30 %/8 %/8 %/3 %/1 %; CTRL : 52,5 %/23,5 %/5 %/5,5 %/3,5 %/1 %; p = 0,22 <u>Groupe de risque</u> : classification du NCCN : très faible/faible/intermédiaire favorable/intermédiaire non favorable/élevé/très élevé; HG : 10 %/18 %/19 %/17 %/26 %/11 %; CTRL : 5 %/17 %/20,5 %/16 %/34 %/20,5 %; p = 0,53 <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane (étendue) : 8,25 (4,31-142,00); HG : 8,25 (4,31-142,00); CTRL : 8,80 (3,91-193,00); p = 0,69 <u>Score de Gleason</u> : 3+3/3+4/4+3/4+4/4+5/5+4/5+5; HG : 32 %/20 %/17 %/18 %/8 %/3 %/2 %; CTRL : 26 %/21,5 %/18 %/21,5 %/7 %/3 %/3 %; p = 0,94 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : médiane (étendue) : 21,3 (8,9-66,9); HG : 21,3 (8,9-66,9); CTRL : 23,7 (9,0-61,0); p = 0,10 <u>Volume du rectum (cc)</u> : <u>Hormonothérapie</u> : HG : 44 %; CTRL : 45,5 %; p = 0,80
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : générale <u>Hydrodissection préalable</u> : 5-8 cc <u>Injection de l'HG</u> : qnt totale d'HG; aiguille de 18 G; par voie transpérinéale sous guidage échographique endorectal; après avoir complété la RCMI (avant la CuT BDD) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : médiane (étendue) : 4,1 (3,1-12,5) minutes incluant la préparation du matériel d'application <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : CuT BDD à l'iode 125 en monothérapie (60 %) ou combinée à une RCMI (40 %); HG : 60 %/40 %; CTRL : 60,5 %/39,5 %

	<u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : CuT combinée à une RCMI (45 Gy; 25 fx de 1,8 Gy); CuT 1 mois post-RCMI <u>CTV</u> : prostate + vésicules séminales (risque intermédiaire) ou l'irradiation de tout le pelvis (risque élevé et très élevé) <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM 30 jours post-CuT (idem pour le groupe sans HG)
Conflits d'intérêts et sources de financement	Aucun conflit d'intérêts déclaré; sources de financement non déclarées
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec de l'implantation, dosimétrie rectale et urétrale, aspects organisationnels (durée de l'intervention)
Paetkau et al., 2019	
Pays	Canada
Plan d'étude	Série de cas rétrospective
Nombre de patients	13
Objectif(s)	Les plans de traitement pré/post-implantation de l'hydrogel ont été examinés pour déterminer quelle combinaison de structure d'optimisation (paroi rectale ou paroi rectale composite) et de technique de traitement (VMAT ou RCMI) permet d'obtenir la distribution de dose rectale la plus faible.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Les données anonymes de 13 patients atteints d'un cancer de la prostate chez qui on a implanté 10 cc d'hydrogel SpaceOAR ^{MD} entre la prostate et le rectum ont été sélectionnées pour cette étude de planification rétrospective.
Critères d'exclusion	nd
Suivi	s. o. (étude dosimétrique pré/post-injection de l'HG)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : nd <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne (écart-type) : 85 ± 35 (étendue 45-150) <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : 10 cc <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3-4 grains d'or, avant l'implantation de l'HG <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI-GI et VMAT-GI chez tous les patients <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 60 Gy en 3 fx (hypofractionnement) <u>CTV</u> : prostate et 1 cm de vésicules séminales proximales <u>PTV</u> : CTV + 5-7 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts. Les sources de financement de l'étude ne sont pas déclarées.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale et à la vessie

Pinkawa et al., 2011	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Série de cas
Nombre de patients	18
Objectif(s)	Évaluer l'impact d'un espaceur d'HG sur la distribution de la dose, en appliquant des techniques de planification de RC 3D et de RCMI.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients avec un cancer de la prostate (APS < 20 ng/ml, score de Gleason ≤ 3 + 4)
Critères d'exclusion	nd
Suivi	s. o. (étude dosimétrique pré/post-injection de l'HG)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne : 71 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : < 20 <u>Score de Gleason</u> : ≤ 3 +4 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : moyenne pré-HG et post-HG : 59 <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne ± écart-type; pré-HG : 98 ± 61; post-HG : 83 ± 41; p = 0,04 <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : oui <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml (15 ml pour le 1 ^{er} patient); aiguille 18 G; sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RC 3D et RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (2 Gy/fx) au PTV <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM dans un délai de 3-5 jours
Conflits d'intérêts et sources de financement	Non rapportés.
Paramètres de résultats retenus	Distance entre la prostate et le rectum, dosimétrie rectale et à la vessie
Pinkawa et al., 2013a	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Série de cas
Nombre de patients	3
Objectif(s)	Évaluer la différence réelle entre l'imagerie précoce et l'imagerie tardive pour les dimensions de l'espaceur et le plan de traitement.
Sélection des patients et critères d'inclusion	nd
Critères d'exclusion	nd
Suivi	≥ 1-2 semaines post-injection de l'HG

Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : cancer localisé <u>Groupe de risque</u> : intermédiaire <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : < 10 ng <u>Score de Gleason</u> : 7 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : moyenne (étendue); TDM 1 : 37 (25-52); TDM 2 : 39 (23-56) <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : aucune hormonothérapie néoadjuvante
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : ≥ 20 ml de solution saline et lidocaïne <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (2 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate et base des vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : s. o. <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : 1 h avant l'injection de l'HG (TDM 1) et 1-2 semaines après l'injection de l'HG (TDM 2)
Conflits d'intérêts et sources de financement	Au nom de tous les auteurs, l'auteur principal a déclaré qu'il n'y avait pas de conflits d'intérêts. Les sources de financement de l'étude n'ont pas été déclarées dans la publication.
Paramètres de résultats retenus	Aspects organisationnels (moment idéal pour procéder à la planification du traitement après l'implantation)
Pinkawa et al., 2013b	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Série de cas
Nombre de patients	64
Objectif(s)	Évaluer l'effet de l'expérience acquise dans le placement de SpaceOAR ^{MD} sur les dimensions de l'hydrogel, la dose rectale et la toxicité aiguë, et discuter des questions techniques importantes découlant de cette expérience. Pour démontrer les changements avec l'expérience croissante, les patients ont été divisés en 2 sous-groupes égaux, avec « G1 » et « G2 » correspondant aux 32 premiers et 32 derniers patients.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients consécutifs atteints d'un cancer de la prostate avec un volume cible clinique qui inclut la prostate (avec ou sans vésicules séminales)
Critères d'exclusion	nd
Suivi	nd
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : ≤ cT2a; G1 : 81 %; G2 : 88 % <u>Groupe de risque</u> : risque d'envahissement ganglionnaire < 15 % <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : moyenne ± écart-type; G1 : 10 ± 14; G2 : 9 ± 4 <u>Score de Gleason</u> : < 7; G1 : 56 %; G2 : 41 % <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne ± écart-type; G1 : 86 ± 47; G2 : 84 ± 27 <u>Hormonothérapie</u> : néoadjuvante; G1 : 25 %; G2 : 9 %
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : avec solution saline + lidocaïne <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : aucune

	<u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : 1 seul clinicien
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 76-78 Gy (2 Gy/fx) avec surimpression intégrée (jusqu'à 80 Gy) pour 27 patients <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : s. o. <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Divulgaration financière : les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt financier pertinent. Soutien financier : le département de radio-oncologie d'Aix-la-Chapelle a participé à une étude multicentrique, parrainée par Augmenix, Inc. Une partie de l'hydrogel utilisé dans cette étude a été parrainée par Augmenix, Inc.
Paramètres de résultats retenus	Aspects organisationnels (courbe d'apprentissage)
Pinkawa et al., 2017a	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Étude de cohorte prospective
Nombre de patients	101/66 (avec et sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Rapporter la qualité de vie et l'expérience clinique avec l'espaceur d'HG dans un seul centre par rapport à un groupe de patients traités au même moment, avec le même volume cible et la même technique de traitement. Objectif principal : évaluer les changements dans la qualité de vie > 1 an après la fin de la RT, par rapport au niveau initial.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients consécutifs avec une indication pour le traitement de la prostate ± vésicules séminales sans ganglions lymphatiques pelviens (selon les normes de traitement interne pour les patients à risque faible/intermédiaire et certains patients à risque élevé), traités dans un seul centre pendant les années 2010 à 2013; tous les patients avaient un bon statut de performance (ECOG, grade 0) avec une espérance de vie minimale de 5 à 10 ans. <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : préférences des patients et des radio-oncologues responsables
Critères d'exclusion	Cancer de la prostate localement avancé, trouble de saignement actif ou coagulopathie cliniquement significative
Suivi	Médiane de 17 mois après la RT (étendue, 12-24 mois)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane (étendue); HG : 72 (49-82); CTRL : 73 (53-85) <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : risque faible/intermédiaire/élevé; HG : 33 %/37 %/30 %; CTRL : 33 %/42 %/26 % <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane (étendue); HG : 7,6 (2,3-83); CTRL : 7,3 (1,8-94) <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : locale <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline et lidocaïne <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : 1 radio-oncologue
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI ou VMAT guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : HG : 76-80 Gy (2 Gy/fx); CTRL : 76 Gy (2 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM

	<u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun intérêt concurrent. Le département de radio-oncologie concerné a participé à l'essai clinique multicentrique initial, soutenu par le fabricant. Une partie du matériel d'espacement a été commanditée par le fabricant.
Paramètres de résultats retenus	Qualité de vie intestinale, urinaire et sexuelle, effets indésirables
Pinkawa et al., 2017b	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Nombre de patients	54/60 (avec et sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Évaluer les changements dans la qualité de vie jusqu'à 5 ans après une RT pour le cancer de la prostate avec un espaceur d'HG.
Sélection des patients et critères d'inclusion	En 2010 et 2011, 114 patients ont reçu une RT externe pour le cancer de la prostate. <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : la préférence du patient et du radio-oncologue responsable
Critères d'exclusion	nd
Suivi	Médiane : 63 mois; étendue : 55-70 mois
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane (étendue); HG : 73 (56-82); CTRL : 73 (53-84) <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : faible/intermédiaire/élevé; HG : 35 %/41 %/24 %; CTRL : 32 %/47 %/22 % <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane (étendue); HG : 7,6 (2,3-83); CTRL : 7,1 (1,8-94) <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : locale <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline et lidocaïne <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : HG : 76-78 Gy (2 Gy/fx); CTRL : 76 Gy (2 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM dans un délai de 3 à 5 jours (+ IRM pour 27 patients; expérience initiale)
Conflits d'intérêts et sources de financement	Tous les auteurs (département de radio-oncologie) ont signalé les subventions et le soutien non financier (une partie du matériel d'hydrogel) du fabricant pendant la réalisation de l'étude.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale et à la vessie, qualité de vie intestinale, urinaire et sexuelle, effets indésirables
Pinkawa et al., 2018	
Pays	Allemagne
Plan d'étude	Étude avant-après
Nombre de patients	27
Objectif(s)	Évaluer les avantages des avancées techniques pour la planification du traitement : introduction d'un espaceur d'HG, d'un traitement par VMAT et d'un seul objectif pour organe à risque pour

	le rectum et la vessie. Il y a 4 plans pour chaque patient, 2 pré-HG (RCMI et VMAT) et 2 post-HG (RCMI et VMAT).
Sélection des patients et critères d'inclusion	Cancer de la prostate localisé de stade T1-2cN0M0, score de Gleason ≤ 7 , APS < 20 ng/ml
Critères d'exclusion	nd
Suivi	s. o. (étude dosimétrique pré/post-injection de l'hydrogel)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : T1-2cN0M0 <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : < 20 <u>Score de Gleason</u> : ≤ 7 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne $\pm$ écart-type; pré-HG : 96 ± 55 ; post-HG : 88 ± 44 ; $p < 0,05$ <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml; sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI et VMAT guidée par l'image (avec des objectifs de risque conventionnels ou 1 seul objectif pour le rectum et la vessie, respectivement) <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (2 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate $\pm$ vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM dans un délai de 3-5 jours
Conflits d'intérêts et sources de financement	L'hydrogel utilisé dans cette étude a été fourni par Augmenix, Inc. (Waltham, MA). Le département de radio-oncologie impliqué dans cette étude a participé à l'essai clinique multicentrique initial soutenu par Augmenix, Inc. Conflits d'intérêts : aucun n'a été déclaré.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale et à la vessie
Pryor et al., 2019	
Pays	Australie
Plan d'étude	Essai clinique prospectif de phase II multicentrique (5 centres)
Nombre de patients	135 (80 avec SpaceOAR ^{MD} et 55 avec Rectafix ^{MC})
Objectif(s)	Rendre compte de la faisabilité, de la toxicité précoce et de la cinétique de l'APS à la suite d'une SABR (<i>boost</i>) dans un essai clinique prospectif multicentrique de phase II.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Hommes ayant reçu un diagnostic histologique d'adénocarcinome prostatique à risque intermédiaire ou élevé (selon le NCCN) et un statut de performance ECOG 0-1, traités entre mars 2014 et juillet 2018.
Critères d'exclusion	Maladie clinique T4; métastases ganglionnaires ou distantes; symptômes urinaires obstructifs graves nécessitant un cathétérisme ou une résection transurétrale avant une RT; radiothérapie pelvienne antérieure; maladie inflammatoire de l'intestin; prothèse de la hanche; impossibilité d'avoir une IRM ou l'insertion d'un marqueur fiduciaire.
Suivi	Médiane : 24 mois; jusqu'à 5 ans
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane : 70; étendue : 53-81 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : intermédiaire (76 %) et élevé (24 %) <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane : 8,9; étendue : 1,1-63 <u>Score de Gleason</u> : nd

	<u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : 54 %
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : nd <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : oui <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : SABR à haute dose suivie d'une RCMI-GI ou d'une VMAT-GI <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : SABR 19 Gy/20 Gy : 31 %/69 %; RCMI/VMAT : 46 Gy en 23 fx (94 %) ou 36 Gy en 12 fx (6 %), débutant 2 semaines après la SABR <u>CTV</u> : SABR : prostate + toute extension extracapsulaire ou de vésicule séminale observée à l'IRM; RCMI/VMAT : prostate + 1 cm/2 cm de vésicules séminales proximales (pour un risque intermédiaire/élevé) ou + vésicules séminales (stade cT3b) <u>PTV</u> : SABR : CTV + 3-5 mm; RCMI/VMAT : CTV + 5-7 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Le premier auteur a participé à un conseil consultatif pour Ipsen. Un autre auteur a reçu des fonds de recherche de Mundipharma et a participé aux conseils consultatifs de Ferring Pharmaceuticals et de Janssen. Les sources de financement de l'étude n'ont pas été déclarées dans la publication.
Paramètres de résultats retenus	Effets indésirables
Ruggieri et al., 2015 Stavrev et al., 2016	
Pays	Italie
Plan d'étude	Série de cas (patients déjà inclus dans un essai clinique de phase I-II)
Nombre de patients	11
Objectif(s)	<u>Ruggieri et al., 2015</u> : Objectif principal : vérifier si l'adoption d'un espaceur rectal et/ou d'un niveau légèrement plus élevé d'hétérogénéité de la dose cible acceptée ($D_{2\%} \leq 37,5$ Gy [<i>Het plan</i>] au lieu de $D_{2\%} \leq 40,2$ Gy [<i>Hom plan</i>]) pourrait améliorer la couverture du PTV (c.-à-d. $V_{PTV33,2}$), tout en maintenant la même contrainte $D_{1cc} < 35$ Gy au rectum, à la vessie et à l'urètre. Objectif secondaire : évaluer l'économie de dose rectale attendue en utilisant l'espaceur d'HG. <u>Stavrev et al., 2016</u> : Évaluer l'effet de l'espaceur sur le résultat du traitement en termes de contrôle tumoral; évaluer l'impact qu'aurait une légère augmentation de $D_{2\%}$ sur les résultats du traitement.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate confirmé à l'histologie, à risque faible ou intermédiaire, déjà inclus dans une étude de phase I-II et traités à l'hôpital Sacro Cuoro Don Calabria (Italie) en 2014; critères d'inclusion : ≤ 80 ans, statut de performance WHO ≤ 2 , absence de métastases à distance, aucun antécédent de chirurgie autre qu'une résection transurétrale de la prostate (RTUP), pas de tumeur maligne au cours des 5 dernières années, IPSS 0-7
Critères d'exclusion	nd
Suivi	s. o. (étude dosimétrique pré/post-injection de l'HG)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane : 73; étendue : 62-78 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : faible ou intermédiaire <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : nd <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne $\pm$ écart-type : pré-HG : 706 ± 25 ; post-HG : 61 ± 16 ; $p = 0,298$

	<u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 4 grains d'or insérés par voie transpérinéale <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : urologue
Radiothérapie	<u>Type</u> : SABR-VMAT guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 35 Gy en 5 fx (7 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 3-5 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM dans un délai d'environ 1 sem.
Conflits d'intérêts et sources de financement	<u>Ruggieri et al., 2015</u> : non rapportés <u>Stavrev et al., 2016</u> : non rapportés
Paramètres de résultats retenus	<u>Ruggieri et al., 2015</u> : distance entre la prostate et le rectum, dosimétrie rectale, à la vessie et à l'urètre <u>Stavrev et al., 2016</u> : dosimétrie rectale
Schörghofer et al., 2019a	
Pays	Autriche
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Nombre de patients	403 (139 avec SpaceOAR ^{MD} et 264 avec ballon biodégradable)
Objectif(s)	Présenter le taux de complications et la toxicité de la procédure d'implantation d'un espaceur rectal de type gel ou ballon dans une large cohorte de patients.
Sélection des patients et critères d'inclusion	De novembre 2011 à août 2017, 403 patients atteints d'un cancer de la prostate pour lesquels une RT externe définitive est prévue ont reçu un espaceur rectal d'hydrogel (SpaceOAR ^{MD}) ou de type ballon biodégradable (ProSpace ^{MC}). Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR ^{MD} : la sélection de l'espaceur a été non aléatoire et basée sur la disponibilité et la discrétion du radio-oncologue traitant.
Critères d'exclusion	nd
Suivi	12 mois post-implantation de l'espaceur rectal
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne (étendue) : 75 (47-90) <u>Stade</u> : T1a-T4 <u>Groupe de risque</u> : faible (26,3 %), intermédiaire (42,2 %) et élevé (29,5 %) <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : < 10 : 49,6 %; 10-20 : 31,5 %; > 20 : 17 % <u>Score de Gleason</u> : ≤ 6 (51,6 %); 7 (31,5 %); ≥ 8 (13,7 %) <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : pour les patients à risque intermédiaire ou élevé
Technique d'implantation de SpaceOAR ^{MD}	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : réalisée <u>Injection de l'HG</u> : aiguille de 18 G <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : grains d'or <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMi-GI <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : hypofractionnement conventionnel : 75,85 Gy en 41 fx (69 %); hypofractionnement modéré (31 %) : 63 Gy en 21 fx ou 67,5 Gy en 25 fx (risque élevé seulement) <u>CTV</u> : nd

	PTV : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts concurrents. Financement : aucun.
Paramètres de résultats retenus	Effets indésirables
Song et al., 2013 Uhl et al., 2013 Uhl et al., 2014	
Pays	Europe (Suisse, Pays-Bas, Allemagne)
Plan d'étude	Essai clinique pilote de phase II, multicentrique (4 centres)
Nombre de patients	52
Objectif(s)	<u>Song et al., 2013</u> : Caractériser l'effet d'un espaceur rectal sur la dose reçue par le rectum pendant la RT externe pour le cancer de la prostate et évaluer les facteurs liés à la réduction de la dose rectale. <u>Uhl et al., 2013</u> : Évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un HG injecté entre le rectum et la prostate pour réduire la toxicité des radiations rectales chez les patients qui subissent une RCMI pour le traitement du cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire. <u>Uhl et al., 2014</u> : Évaluer l'innocuité et les effets cliniques et dosimétriques d'un espaceur d'HG; présenter les résultats de toxicité sur 12 mois.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients de 4 centres ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate confirmé par biopsie, recrutés sur une période de 16 mois; critères d'inclusion : stade cT1-T2, score de Gleason ≤ 6 ou 7 avec grade 3 prédominant, APS ≤ 20 ng/ml, volume de la prostate < 80 cc, hémocrite > 30 %, plaquettes $> 100\,000$ mm ³ , statut de performance ECOG ≤ 2
Critères d'exclusion	Maladie métastatique; prostatite chronique; maladie inflammatoire de l'intestin active ou antérieure comme la maladie de Crohn; ATCD de chirurgie rectale, gastro-intestinale ou de la prostate; ATCD de RT prostatique ou pelvienne; RT prévue des ganglions lymphatiques pelviens; diabète non contrôlé; trouble hémorragique actif; corticothérapie systémique chronique; anomalie anatomique urogénitale susceptible de gêner l'accès au site d'injection
Suivi	<u>Song et al., 2013</u> : 6 mois post-RT <u>Uhl et al., 2014</u> ; <u>Uhl et al., 2013</u> : 12 mois (médiane) après l'arrêt de la RT
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne $\pm$ écart-type : 68,9 $\pm$ 8,0 <u>Stade</u> : T1a : 2 %; T1b : 2 %; T1c : 50 %; T2 : 46 %; NX : 21 %; N0 : 79 % <u>Groupe de risque</u> : faible ou intermédiaire <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : moyenne $\pm$ écart-type (étendue) : 6,9 $\pm$ 4,5 (0,1-19,8); ≤ 4 : 21 %; > 4 -10 : 60 %; ≥ 10 -20 : 19 % <u>Score de Gleason</u> : 6 : 52 %; 7 (grade 3 prédominant) : 48 % <u>Volume de la prostate (cc)</u> : moyenne $\pm$ écart-type : pré-HG : 65,9 $\pm$ 29,84, post-HG : 64,4 $\pm$ 30,7; médiane (étendue) : pré-HG : 61,0 (21,1-163,9), post-HG : 61,3 (21,2-171,0), p = 0,14 <u>Volume du rectum (cc)</u> : médiane/moyenne $\pm$ écart-type (étendue); pré-HG : 82,8/ 96,5 $\pm$ 47,5 (42,4-289,1); post-HG : 83,0/93,4 $\pm$ 47,3 (35,6-233,2); p = 0,19 <u>Hormonothérapie</u> : antérieure ou en cours : 27 %
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : locale ou générale <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline ou lidocaïne <u>Injection de l'HG</u> : 10-30 ml (10 ml pour les 29 derniers patients); aiguille de 18 G; voie transpérinéale, sous guidage échographique transrectal (protocole ajusté après quelques échecs [<u>Uhl et al., 2013</u>]) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : 4 médecins (1 par centre)
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image

	<u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (1,8-2,0 Gy/fx) <u>CTV</u> : GTV ± 2/3 proximaux des vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-10 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM et/ou IRM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM ± IRM dans un délai d'environ 1 sem.
Conflits d'intérêts et sources de financement	<u>Song et al., 2013</u> : soutenu par un financement d'Augmenix, Inc., comprenant le matériel de recherche (hydrogel), le financement du soutien à la surveillance des données et les frais de voyage liés à la recherche. Conflits d'intérêts : les docteurs Song, DeWeese et Ford ont reçu des honoraires de consultation de la part d'Augmenix, Inc. Les auteurs ne signalent aucun autre conflit d'intérêts. <u>Uhl et al., 2013</u> : soutien financier et matériel : cette étude a été soutenue par Augmenix, Inc.; financement de la recherche : cette étude a été partiellement (D^r Herfarth) financée par la German Research foundation DFG; informations financières : D^r DeWeese a servi de superviseur médical pour cette étude et a reçu une compensation pour cette activité; honoraires : BrainLab (D^r Weber). <u>Uhl et al., 2014</u> : soutien financier et matériel : cette étude a été soutenue par Augmenix, Inc.; financement de la recherche : cette étude a été partiellement (D^r Herfarth) financée par la German Research foundation DFG; informations financières : D^r DeWeese a servi de superviseur médical pour cette étude, tandis que D^r Song a agi comme contrôleur de données indépendant; tous deux ont reçu une compensation pour ces activités; honoraires : BrainLab (D^r Weber).
Paramètres de résultats retenus	<u>Song et al., 2013</u> : succès/échec d'implantation, distance entre la prostate et le rectum, dosimétrie rectale et à la vessie, aspects organisationnels <u>Uhl et al., 2013</u> : succès/échec d'implantation, distance entre la prostate et le rectum, effets indésirables <u>Uhl et al., 2014</u> : succès/échec d'implantation, distance entre la prostate et le rectum
Taggar et al., 2018	
Pays	États-Unis
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Nombre de patients	79/136 (avec et sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Présenter les résultats obtenus avec la mise en place d'un espaceur rectal d'HG chez des patients après une CuT à bas débit de dose avec le palladium 103, et évaluer l'impact de ce placement sur la dosimétrie et la toxicité rectale aiguë.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Recrutement entre janvier 2016 et avril 2017; une cohorte historique de 136 patients consécutifs traités en 2015 par CuT sans espaceur rectal dans le même établissement a servi de groupe contrôle pour l'évaluation de la dosimétrie. <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : le choix de placer un hydrogel (à partir de 2016) a été fait en fonction des caractéristiques de la maladie, de la modalité de traitement et des préférences du patient.
Critères d'exclusion	nd
Suivi	nd
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane; HG : 68,9; CTRL : 69,1 <u>Stade</u> : cT1/cT2/cT3/récidive; HG : 61 %/24 %/1 %/14 %; CTRL : 53 %/28 %/5 %/14 % <u>Groupe de risque</u> : tous les groupes (selon les caractéristiques des patients présentées) <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane (étendue); HG : 7,2 (1,1-211,0); CTRL : 6,6 (0,5-88,7) <u>Score de Gleason</u> : 6/7/8/9; HG : 5 %/72 %/11 %/11 %; CTRL : 8 %/71 %/8 %/12 % <u>Volume de la prostate (cc)</u> : moyenne ± écart-type; HG : 29,34 ± 12,35; CTRL : 34,55 ± 12,11; p = 0,004 <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : générale <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline <u>Injection de l'HG</u> : sous guidage échographique transrectal; immédiatement après avoir posé les implants de palladium 103 <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : s. o. <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd

	<u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : CuT BDD (35 % monothérapie; 54 % thérapie combinée planifiée avec RT externe; 11 % monothérapie de rattrapage); HG : 33 %/53 %/14 %; CTRL : 32 %/54 %/14 % <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : palladium 103 <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM, le jour même
Conflits d'intérêts et sources de financement	Divulgaration financière : Zelefsky (auteur) est consultant pour Augmenix; conflits d'intérêts : les auteurs ne signalent aucun intérêt patrimonial ou commercial dans un produit mentionné ou un concept abordé dans l'article.
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec de l'implantation, dosimétrie rectale et à l'urètre, toxicité rectale, aspects organisationnels
Teh et al., 2014	
Pays	Australie
Plan d'étude	Étude de cas
Nombre de patients	1
Objectif(s)	Présenter 1 cas d'ulcération rectale associée à une insertion d'hydrogel SpaceOAR ^{MD} lors d'une curiethérapie à bas débit de dose chez un patient atteint d'un cancer de la prostate.
Sélection des patients et critères d'inclusion	s. o.
Critères d'exclusion	s. o.
Suivi	3 ans
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : 66 <u>Stade</u> : intermédiaire <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : 2,2 <u>Score de Gleason</u> : 3+4 <u>Volume de la prostate (cc)</u> : 28 <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline <u>Injection de l'HG</u> : voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal (après la procédure d'insertion des implants de curiethérapie) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaires</u> : 3 grains d'or 1 mois avant la curiethérapie <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : céphazoline par voie intraveineuse périopératoire et 400 mg de norfloxacine pendant 5 jours, 2 fois par jour, après la curiethérapie et l'insertion de SpaceOAR ^{MD} . <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : curiethérapie à bas débit de dose <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 83 implants d'iode 125; dose totale de 145 Gy <u>CTV</u> : nd <u>PTV</u> : nd <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : nd <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM; dans un délai de 24 h post-injection
Conflits d'intérêts et sources de financement	Aucun intérêt concurrent; les sources de financement n'ont pas été déclarées.
Paramètres de résultats retenus	Effets indésirables

Te Velde <i>et al.</i> , 2017 Te Velde <i>et al.</i> , 2019	
Pays	Australie
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective multicentrique (3 centres)
Nombre de patients	Te Velde <i>et al.</i> , 2017 : 65/60 (avec et sans SpaceOAR ^{MD}) Te Velde <i>et al.</i> , 2019 : 65/56 (avec et sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Te Velde <i>et al.</i> , 2017 : Déterminer si la mise en œuvre d'un programme d'espaceur d'HG (SpaceOAR ^{MD}) pour les patients traités par RCMI de 81 Gy dans un contexte régional peut réduire les doses et la toxicité rectales. Te Velde <i>et al.</i> , 2019 : Déterminer si l'utilisation de SpaceOAR ^{MD} réduit la toxicité rectale à long terme dans une cohorte de patients atteints d'un cancer de la prostate traités par RCMI.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé qui ont fréquenté un centre régional de cancérologie entre avril 2014 (date de début du programme SpaceOAR ^{MD}) et juin 2015 (date de la collecte des données); critères d'inclusion : <i>intact, radical prostate cancer</i> ; stade cT1-3 <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : lors de la consultation initiale, tous les patients se sont vu proposer l'insertion de SpaceOAR ^{MD} , bien que seuls ceux bénéficiant d'une assurance maladie privée aient par la suite choisi cette option.
Critères d'exclusion	Maladie métastatique; prostatectomie; RT antérieure qui impliquerait un chevauchement; ordonnance différente de la norme des 81 Gy administrés en 45 fx.
Suivi	Te Velde <i>et al.</i> , 2017 : 12 semaines après l'arrêt de la RT Te Velde <i>et al.</i> , 2019 : 3 ans après l'arrêt de la RT
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane; HG : 71,5; CTRL : 72,3; p = 0,7 <u>Stade</u> : cT1-3 (critère d'inclusion) <u>Groupe de risque</u> : faible/intermédiaire/élevé; HG : 2 %/31 %/68 %; CTRL : 0 %/35 %/65 %; p > 0,05; Te Velde <i>et al.</i> , 2019 : HG : 1,5 %/31 %/68 %; CTRL : 0 %/34 %/66 %; p = 0,846 <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane; HG : 8,82; CTRL : 9,71; p = 0,5 (p = 0,384 [Te Velde <i>et al.</i> , 2019]) <u>Score de Gleason</u> : médiane; HG : 7; CTRL : 7; p = 0,7 (p = 0,810 [Te Velde <i>et al.</i> , 2019]) <u>Volume de la prostate (cc)</u> : médiane; HG : 39,0; CTRL : 32,7; p = 0,04 (p = 0,089 [Te Velde <i>et al.</i> , 2019]) <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : HG : 97 %; CTRL : 95 % (ou 96 % [Te Velde <i>et al.</i> , 2019])
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : généralement entre 5 et 8 ml, à la discrétion de l'urologue selon l'anatomie du patient; voie transpérinéale (durant la même procédure d'insertion que les marqueurs fiduciaux) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : par voie transpérinéale chez tous les patients <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : 5 urologues référents répartis dans 3 centres régionaux qui ont une expérience en CuT
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 81 Gy (45 fx); 9 semaines <u>CTV</u> : prostate + vésicules séminales proximales de 4-8 mm et tout envahissement extracapsulaire; chez les patients atteints d'une maladie à risque élevé, le CTV inclut aussi les vésicules séminales distales <u>PTV</u> : CTV + 5 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : s. o. <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM; dans un délai de 7 à 10 jours post-injection pour ceux qui ont reçu l'HG
Conflits d'intérêts et sources de financement	Aucun conflit à déclarer. Hydrogel SpaceOAR ^{MD} payé par les assurances privées des patients.

Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale, toxicité rectale, aspects organisationnels
Vanneste et al., 2019	
Pays	Europe
Plan d'étude	Étude avant-après (sans groupe contrôle)
Nombre de patients	26
Objectif(s)	Évaluer les différences spatiales dans les distributions de doses de la paroi ano-rectale à l'aide de cartes dose-surface (DSM) entre les patients atteints de cancer de la prostate recevant une RCMi avec et sans espaceur rectal implantable, et établir une corrélation avec les effets toxiques gastro-intestinaux tardifs en utilisant des modèles spatiaux et non spatiaux validés de probabilité de complications des tissus sains (NTCP).
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients consécutifs atteints d'un cancer de la prostate localisé traités entre janvier 2011 et juin 2011
Critères d'exclusion	nd
Suivi	Évaluation post-injection de l'HG
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane : 73; étendue : 56-82 <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : classification de D'Amico; faible : 31 %; intermédiaire : 42 %; élevé : 27 % <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : nd <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : médiane (étendue); pré-HG : 52,4 (24,1-134,4); post-HG : 50,2 (25,3-130,3); p = 0,269 <u>Volume du rectum (cc)</u> : médiane (étendue); pré-HG : 75,5 (34,1-374,5); post-HG : 51,3 (30,9-213,2); p = 0,086 <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : nd <u>Injection de l'HG</u> : 10 ml (15 ml pour le 1 ^{er} patient) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : nd <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMi guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (2 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate ± vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 4-8 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM dans un délai de 3-5 jours
Conflits d'intérêts et sources de financement	Une partie de cette étude a été soutenue financièrement par Augmenix, Inc. (Waltham, États-Unis). Tous les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale
Weber et al., 2012	
Pays	Suisse
Plan d'étude	Série de cas
Nombre de patients	8
Objectif(s)	Évaluer l'impact dosimétrique d'un espaceur rectal avec des techniques avancées de radiothérapie, y compris la RCMi, la VMAT et la protonthérapie avec modulation d'intensité.

Sélection des patients et critères d'inclusion	Cancer de la prostate localisé confirmé à l'histologie; 4 patients ont été inclus dans une étude prospective internationale évaluant l'innocuité et la performance de SpaceOAR ^{MD} et l'administration de SpaceOAR ^{MD} a été offerte à 4 autres patients après la fin de l'étude clinique.
Critères d'exclusion	nd
Suivi	s. o. (étude dosimétrique pré/post-injection de l'HG)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne $\pm$ écart-type : 69,9 $\pm$ 7,5; étendue : 56,5-76,0 <u>Stade</u> : cT1c cN0 cM0 (n = 6); cT2b cN0 cM0 (n = 2) <u>Groupe de risque</u> : intermédiaire (n = 7) et élevé (n = 1) <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : moyenne : 10,4 $\pm$ 5,7; étendue : 5,00-20,97 <u>Score de Gleason</u> : 6 (n = 3) et 7 (n = 5) <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : moyenne $\pm$ écart-type; pré-HG : 57,0 $\pm$ 19,2; post-HG : 65,0 $\pm$ 34,0; p = 0,40 <u>Hormonothérapie</u> : 5 patients (durée médiane : 4,5 mois)
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : oui <u>Injection de l'HG</u> : approximativement 10 ml; 18 G; voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : 3 marqueurs insérés par voie transpérinéale <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMi-GI (technique employée pour le traitement), VMAT-GI (simulation seulement), IMPT (résultats exclus) <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 78 Gy (39 fx de 2 Gy) <u>CTV</u> : prostate avec (n = 6) ou sans (n = 2) vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 6-10 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM
Conflits d'intérêts et sources de financement	D ^r Cozzi (dernier auteur) est le conseiller scientifique de Varian Medical Systems. Les auteurs ne signalent aucun autre conflit d'intérêts.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale et à la vessie
Whalley et al., 2016	
Pays	Australie
Plan d'étude	Essai clinique de phase I/II prospectif (plus groupe témoin contemporain)
Nombre de patients	30 avec SpaceOAR ^{MD} (avec groupe témoin contemporain de 110 patients)
Objectif(s)	Étudier la faisabilité, les avantages dosimétriques et la toxicité tardive d'un espaceur d'HG entre le rectum et la prostate pour la RCMi de la prostate.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Entre mars 2012 et juillet 2013; 30 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T1-3 confirmé par histologie et aptes à la RT de la prostate avec escalade de dose. Un groupe témoin contemporain de 110 patients consécutifs atteints d'un cancer de la prostate traités par RT de la même manière (dose prescrite, marges, technique) et à la même période a été utilisé à des fins de comparaison.
Critères d'exclusion	nd
Suivi	Médiane (étendue); HG : 28 mois (24-38 mois); CTRL : 26 mois (18-40 mois)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : médiane : 72; étendue : 58-84 <u>Stade</u> : T1c-T2 : 83%; T3 : 17 % <u>Groupe de risque</u> : intermédiaire : 47 %; élevé : 53 % <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane : 9,9; étendue : 1,8-104 <u>Score de Gleason</u> : 7 : 47 %; 8-10 : 53 %

	<u>Volume de la prostate (cc)</u> : HG : 72,6; CTRL : 73,2; différence non significative <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : HG : 50 %
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : générale <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline créant une distance de 3-4 mm entre la prostate et le rectum <u>Injection de l'HG</u> : 10 cc; voie transpérinéale sous guidage échographie transrectal (après l'insertion de marqueurs fiduciaux) <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : oui <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMI ou VMAT guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 80 Gy (40 fx) <u>CTV</u> : prostate + vésicules séminales <u>PTV</u> : CTV + 5-7 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : TDM + IRM <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Non rapportés
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec d'implantation, distance entre la prostate et le rectum, dosimétrie rectale, toxicité rectale, effets indésirables
Wolf et al., 2015	
Pays	Australie
Plan d'étude	Étude observationnelle prospective
Nombre de patients	78 (avec SpaceOAR ^{MD} : 30; avec ballon : 29; CTRL : 19)
Objectif(s)	Comparer de manière prospective 2 systèmes d'espacement rectal, l'HG SpaceOAR ^{MD} et le ballon ProSpace ^{MC} gonflé de solution saline, en termes de consistance volumétrique, de dégradabilité et de capacité à réduire la dose au rectum
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients admissibles à une RT primaire de la prostate entre mai 2012 et juillet 2013; l'attribution des patients à leur groupe d'espaceur respectif était consécutive, également en fonction de la disponibilité du dispositif. Au cours de cette période de recrutement, 19 patients non admissibles à l'application d'un espaceur en raison de contre-indications comme un traitement anticoagulant obligatoire ou des comorbidités graves les empêchant de subir une anesthésie ont servi de groupe contrôle. <u>Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR^{MD}</u> : des patients non admissibles à l'application d'un espaceur en raison de contre-indications comme un traitement anticoagulant obligatoire ou des comorbidités graves les empêchant de subir une anesthésie ont servi de groupe contrôle.
Critères d'exclusion	Patients greffés de la hanche; chez les patients qui ont reçu une irradiation des ganglions lymphatiques pelviens, la contribution de la dose aux champs pelviens n'a pas été prise en compte dans l'analyse.
Suivi	6 mois après l'arrêt de la RT
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : nd <u>Stade</u> : nd <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : nd <u>Score de Gleason</u> : nd <u>Volume de la prostate (cc)</u> : nd <u>Volume du rectum (cc)</u> : nd <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : générale courte <u>Hydrodissection préalable</u> : solution saline

	<u>Injection de l'HG</u> : durant la même session, 4 marqueurs fiduciaux ont été insérés dans la prostate sous guidage échographique rectal <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : 4 grains d'or <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : nd <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : urologues
Radiothérapie	<u>Type</u> : RCMi guidée par l'image <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 75,85 Gy (1,85 Gy/fx) <u>CTV</u> : prostate <u>PTV</u> : CTV + 5-6 mm <u>Planification de traitement préinjection de l'HG</u> : s. o. <u>Planification de traitement post-injection de l'HG</u> : TDM + IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Non rapportés. Hydrogel SpaceOAR ^{MD} fourni par le fabricant.
Paramètres de résultats retenus	Dosimétrie rectale, toxicité rectale et urinaire, aspects organisationnels
Wu et al., 2018	
Pays	États-Unis
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective
Nombre de patients	18/36 (avec et sans SpaceOAR ^{MD})
Objectif(s)	Évaluer la faisabilité de l'injection de SpaceOAR ^{MD} au moment de la CuT à HDD et les différences dosimétriques dues à cette technique.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients consécutifs d'un même établissement programmés pour une CuT HDD de la prostate et des vésicules séminales dans le traitement du cancer de la prostate localisé prouvé par biopsie. Une cohorte de patients consécutifs traités de façon semblable avant l'adoption de l'HG SpaceOAR ^{MD} dans le même établissement a servi de groupe contrôle.
Critères d'exclusion	Patients traités dans un contexte de rattrapage qui ont reçu une CuT focalisée (c.-à-d. à la vésicule séminale gauche ou au lobe droit de la prostate)
Suivi	14,4 mois (HG : 13,3 mois)
Caractéristiques des patients	<u>Âge (ans)</u> : moyenne $\pm$ écart-type; HG : $66,2 \pm 7,8$; CTRL : $64,8 \pm 6,0$; $p = 0,93$ <u>Stade</u> : T1a-c/T2a-c/T3a/b; HG : 22 %/61 %/17 %; CTRL : 22,2 %/58,3 %/19,4 %; $p = 0,92$ <u>Groupe de risque</u> : nd <u>Valeur d'APS initiale (ng/ml)</u> : médiane; HG : $8,5 \pm 8,6$; CTRL : $8,6 \pm 17$; $p = 0,99$ <u>Score de Gleason</u> : 6/7/8/9; HG : 11,1 %/66,7 %/11,1 %/11,1 %; CTRL : 8,3 %/61,1 %/11,1 %/16,7 %/ nd : 2,8 %; $p = 0,94$ <u>Volume de la prostate (cc)</u> : médiane; HG : $34,5 \pm 17$; CTRL : $33,3 \pm 14$; $p = 0,21$ <u>Volume du rectum (cc)</u> : médiane; HG : $65,6 \pm 24$; CTRL : $52,9 \pm 27$; $p = 0,19$ <u>Hormonothérapie</u> : nd
Technique	<u>Type d'anesthésie</u> : nd <u>Hydrodissection préalable</u> : 5-10 cc de solution saline <u>Injection de l'HG</u> : 10 cc; aiguille de 18 G; voie transpérinéale sous guidage échographique, après l'implantation des cathéters <u>Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux</u> : s. o. <u>Antibiothérapie prophylactique</u> : pour tous : 2 g de céfoxitine ou, dans le cas d'une allergie à la pénicilline ou à la céphalosporine, 600 mg de clindamycine avant la procédure <u>Temps d'exécution</u> : nd <u>Spécialité et expérience du clinicien</u> : nd
Radiothérapie	<u>Type</u> : CuT HDD (27 surimpressions combinées avec une RT externe; 5 CuT de rattrapage; 22 en monothérapie) <u>Dose prescrite et protocole d'administration</u> : 15 Gy pour une surimpression combinée avec une RT externe; 18 Gy pour la CuT de rattrapage (3 fx par implant, 2 implants); 19-21 Gy par implant en monothérapie; 15/18/19/21 Gy; HG : 50 %/0 %/44,4 %/5,6 %; CTRL : 50 %/13,9 %/36,1 %/0 %

	CTV : prostate + vésicules séminales PTV : CTV sans expansion du volume cible Planification de traitement préinjection de l'HG : nd Planification de traitement post-injection de l'HG : TDM Planification de traitement du groupe CTRL : TDM
Conflits d'intérêts et sources de financement	Cette recherche n'a pas reçu de subvention spéciale des organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif. Augmenix n'a pas contribué à ce travail et ne l'a soutenu d'aucune manière. Aucun auteur n'a de divulgations à faire. Les auteurs ne signalent aucun intérêt commercial ou de propriété dans un produit mentionné ou un concept abordé dans cet article.
Paramètres de résultats retenus	Succès/échec de l'implantation, dosimétrie rectale, à la vessie, à l'urètre et au bulbe pénien, effets indésirables
Zelevsky et al., 2019	
Pays	États-Unis
Plan d'étude	Étude de cohorte rétrospective (suivant un essai clinique de phase I)
Nombre de patients	551 (269 avec SpaceOAR ^{MD} et 282 sans espaceur rectal)
Objectif(s)	Évaluer les résultats de tolérance et de contrôle des tumeurs chez les patients atteints de cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire, traités par SABR à forte dose après un essai de phase I.
Sélection des patients et critères d'inclusion	Patients atteints d'un cancer de la prostate cliniquement localisé à risque faible ou intermédiaire, traités entre 2012 et 2017 par SABR à haute dose (prostate + vésicules séminales) au Memorial Sloan Kettering Cancer Center; dose prescrite de 37,5-40 Gy administrée en 5 fx à la prostate et aux vésicules séminales Raison motivant l'utilisation de SpaceOAR ^{MD} : utilisation systématique à partir de novembre 2016
Critères d'exclusion	nd
Suivi	Médiane de 17 mois (EIQ : 7-29 mois) chez les survivants (n = 543)
Caractéristiques des patients	Âge (ans) : 70 (étendue : 47-89; EIQ : 65-74) Stade : T1a (0,5 %); T1c (72,8 %); T2a (18,9 %); T2b (6,2 %); T2c (1,6 %) Groupe de risque : faible (10 %), intermédiaire favorable (41 %) et intermédiaire défavorable (49 %); selon la stratification du NCCN Valeur d'APS initiale (ng/ml) : médiane (étendue) : 6,4 (0,3-19,6) Score de Gleason : 6 (3+3; 12,2 % %); 7 (3+4; 63,3 %); 8 (4+3; 24,5 %) Volume de la prostate (cc) : n = 529; médiane (EIQ) : 38 (28-53) Volume du rectum (cc) : nd Hormonothérapie : 27,4 % Score IPSS : n = 547; médiane (EIQ) : 6,0 (3,0-11,0)
Technique d'implantation de l'HG	Type d'anesthésie : nd Hydrodissection préalable : nd Injection de l'HG : nd Implantation concomitante de marqueurs fiduciaux : tous les patients ont été soumis à un transpondeur électromagnétique ou à des marqueurs fiduciaux; après 2015, seuls les marqueurs fiduciaux ont été utilisés et implantés en même temps que SpaceOAR ^{MD} Antibiothérapie prophylactique : nd Temps d'exécution : nd Spécialité et expérience du clinicien : nd
Radiothérapie	Type : SABR-VMAT guidée par l'image Dose prescrite et protocole d'administration : 37,5-40 Gy en 5 fx sur 1,5 semaine; 85,5 % des patients ont reçu 40 Gy (8 Gy/fx) CTV : prostate + vésicules séminales PTV : CTV + 2-5 mm Planification de traitement préinjection de l'HG : nd

	Planification de traitement post-injection de l'HG : depuis 2015 : TDM+IRM; depuis juin 2016 : IRM
Conflits d'intérêts et sources de financement	L'auteur principal est consultant pour le fabricant. L'étude a été partiellement soutenue par le NIH / NCI Cancer Center Support Grant / Core Grant.
Paramètres de résultats retenus	Toxicité rectale et urinaire

APS : antigène prostatique spécifique; ATCD : antécédent; BDD : bas débit de dose; cc : centimètre cube; cm : centimètre; cm³ : centimètre cube; CTRL : contrôle; CTV : volume cible clinique; CuT : curiethérapie; D_{1cc} : pourcentage de la dose prescrite reçu par 1 cc de volume rectal; D_{2%} : dose maximale à n % du volume rectal; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECR : essai clinique *randomisé*; EIQ : étendue interquartile; FFF : *Flattening Filter Free*; fx : fraction; g : gramme; G : calibre (*gauge*); G1 : groupe 1; G2 : groupe 2; GI : guidée par l'image; GTV : volume cible macroscopique; Gy : Gray; h : heure; HDD : haut débit de dose; HG : hydrogel; IMPT : protonthérapie avec modulation d'intensité; IPSS : *International Prostate Symptom Score*; IRM : imagerie par résonance magnétique; LINAC : accélérateur linéaire; MA : Massachusetts; min : minute; mg : milligramme; ml : millilitre; mm : millimètre; mm³ : millimètre carré; n : nombre de patients; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NCI : National Cancer Institute; nd : non disponible; ng : nanogramme; NIH : National Institutes of Health; NTCP : probabilité de complications des tissus sains; p : valeur de p; qnt : quantité; RC 3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle; RCMi : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RTUP : résection transurétrale de la prostate; PTV : volume cible de planification; RT : radiothérapie; s. o. : sans objet; sem. : semaine; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; s. o. : sans objet; TDM : tomodensitométrie; V_{100%} : volume rectal recevant ≥ 100 % de la dose prescrite; V_{PTV33,2} : pourcentage de la structure PTV recevant ≥ 33,2 Gy; VMAT : arthrothérapie volumétrique modulée; WHO-PS : World Health Organisation – Performance Status.

Tableau F-2 Caractéristiques des études économiques incluses

PARAMÈTRES	FORERO <i>ET AL.</i> , 2018 (CUSM, QUÉBEC, CANADA)	HUTCHINSON <i>ET AL.</i> , 2016* (ÉTATS-UNIS)	LEVY <i>ET AL.</i> , 2019* (ÉTATS-UNIS)	VANNESTE <i>ET AL.</i> , 2015 (PAYS-BAS)
Population étudiée	Patients atteints d'un cancer de la prostate soumis à une RT à intention curative	Hommes chez qui on a diagnostiqué un cancer de la prostate cliniquement localisé, de stade cT1 à cT2, par dépistage de l'APS ou par toucher rectal et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Trois modalités de traitement : RT conformationnelle avec escalade de dose; SABR à haute dose et SABR à faible dose	Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé soumis à une RT externe	Patients atteints d'un cancer de la prostate soumis à une RCMI
Type d'analyse, modélisation	Coût-efficacité et analyse d'impact budgétaire, n. d.	Analyse décisionnelle, arbre décisionnel	Coût-utilité, modèle de Markov (cycles de 3 mois)	Coût-utilité, modèle de Markov (cycles de 1 an)
Perspective, horizon temporel	Perspective du CUSM, 15 mois	n. d., 10 ans	Payeurs américains, 5 ans	n. d., 5 ans
Intervention d'intérêt	Espaceurs d'HG (SpaceOAR ^{MD} , Augmenix, Inc., Waltham MA)	Espaceurs d'HG (SpaceOAR ^{MD} , Augmenix, Inc., Waltham MA)	Espaceurs rectaux d'HG	Espaceurs rectaux
Comparateur	Aucun espaceur (pratique clinique standard)	Aucun espaceur (pratique clinique standard).	Aucun espaceur (pratique clinique standard)	Aucun espaceur (pratique clinique standard)
Bénéfices modélisés	Risque de toxicité rectale provenant de publications du CUSM portant sur la RT hypofractionnée (3 Gy/fx) [Faria <i>et al.</i> , 2016; Faria <i>et al.</i> , 2011] Réduction anticipée de la toxicité rectale provenant de l'ECR pivot réalisé avec une RT normofractionnée [Mariados <i>et al.</i> , 2015]	Taux de toxicité rectale (définis par l'échelle RTOGENT à partir d'études sur la RT conformationnelle avec escalade de dose, la SABR à haute dose et à faible dose) [Kim <i>et al.</i> , 2014a; Kim <i>et al.</i> , 2014b; Katz <i>et al.</i> , 2013; Kuban <i>et al.</i> , 2008] Taux de réduction de la toxicité rectale (réduction de base de 70 %) : données mesurées à 15 mois après l'injection d'un espaceur rectal [Mariados <i>et al.</i> , 2015]	Données sur les services de santé tirées de la littérature. Réduction des probabilités de toxicités de grade 2-3 gastro-intestinales, génito-urinaires et de la dysfonction érectile [Hamstra <i>et al.</i> , 2018; Hamstra <i>et al.</i> , 2017; Mariados <i>et al.</i> , 2015]	Risque de saignement rectal de grade ≥ 2 basé sur un nomogramme publié qui relie l'histogramme dose-volume au risque de saignement rectal [Valdagni <i>et al.</i> , 2012]; RCMI + HG : 6 %; RCMI - HG : 10 % Données sur le V75 rectal tirées de la littérature [Song <i>et al.</i> , 2013]; RCMI+HG : 1,2 %; RCMI-HG : 5,5 %
Coûts modélisés	Seuls les coûts directs (dispositif, procédures, complications) sont inclus; les honoraires des cliniciens sont exclus. Coût de SpaceOAR ^{MD} : 2 800 \$ CA	Estimation des coûts directs et indirects (dispositif, complications, perte de productivité) pour les grades établis de toxicité rectale : coûts nationaux et institutionnels	Coûts directs de la technologie, de procédures, d'honoraires des médecins et d'effets indésirables. Tirés du barème d'honoraires des médecins de 2018 (Medicare)	Études publiées sur les coûts liés aux complications et la qualité de vie [Hodges <i>et al.</i> , 2012; Hummel <i>et al.</i> , 2012]

PARAMÈTRES	FORERO <i>ET AL.</i> , 2018 (CUSM, QUÉBEC, CANADA)	HUTCHINSON <i>ET AL.</i> , 2016* (ÉTATS-UNIS)	LEVY <i>ET AL.</i> , 2019* (ÉTATS-UNIS)	VANNESTE <i>ET AL.</i> , 2015 (PAYS-BAS)
Actualisation	n. d.	n. d.	3 %	1,5 % pour les utilités, 4 % pour les coûts
Résultats	RCEI : 191 230 \$ CA par toxicité de grade ≥ 2 évitée	Différence de coûts : 518 \$ US pour la RT conformationnelle et - 2 640 \$ US pour la SABR à haute dose	RCUI : 96 440 \$ US/QALY gagné	RCUI : 55 880 € /QALY gagné
Analyses de sensibilité	Le RCEI est de 73 789 \$ CA par toxicité de grade ≥ 2 évitée lorsque la borne minimale de l'intervalle de confiance à 95% sur l'estimé d'efficacité est considérée. SpaceOAR ^{MD} est dominé par l'absence d'espaceur (plus cher et moins efficace) lorsque la borne maximale de l'intervalle de confiance à 95% sur l'estimé d'efficacité est utilisée.	Équilibre des coûts atteint lorsque : 1. SpaceOAR ^{MD} coûte 2 332 \$ US; 2. Réduction du risque de toxicité rectale de 86 % à un coût de 2 850 \$ US.	44 % des simulations efficaces à un seuil de 100 000 \$ US/QALY gagné pour le scénario de base (71 % chez les hommes avec une fonction érectile initiale normale)	77 % des simulations sont efficaces à un seuil de 80 000 € /QALY gagné.
Notes	Analyse coût-efficacité découlant des données d'une analyse d'impact budgétaire. Le modèle a pour présuppositions que 50 % des patients traités au CUSM sont candidats pour recevoir l'HG et qu'il n'y a aucun effet indésirable lié à l'HG.	Réduction des complications à court terme : on suppose que la réduction de la toxicité rectale mesurée à 15 mois dans l'ECR pivot [Mariados <i>et al.</i> , 2015] se poursuivra à long terme.	Il est présumé que la toxicité de grade 1 ne diffère pas de l'absence de toxicité. Le coût des espaceurs d'HG mal placés et les problèmes associés découlent de l'expertise clinique après examen des rapports de cas concernant des espaceurs mal placés.	La progression de la maladie, la toxicité génito-urinaire et la survie sont identiques pour les 2 traitements. Présuppositions du modèle : La toxicité gastro-intestinale tardive est irréversible et nécessite une intervention post-traitement. Il n'y a aucune complication liée à l'espaceur rectal. Les techniques de RCMI pour les 2 traitements sont identiques en termes de coûts. 75 % de la toxicité rectale totale (grades 2 et 3) serait de grade 2. 75 % de la toxicité rectale totale (grades 2 et 3) serait de grade 2.

APS : antigène prostatique spécifique; CA : canadien; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; ECR : essai clinique *randomisé*; FDA : Food and Drug Administration; fx : fraction; Gy : Gray; HG : hydrogel; MA : Massachusetts; n. d. : non déterminé; QALY : années de vie pondérées par la qualité; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RCUI : ratio coût-utilité incrémental; RTOGENT : Modified Radiation Therapy Oncology Group – Late Effects Normal Tissue; RT : radiothérapie; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; US : américain; V75 : volume rectal recevant ≥ 75 Gy.

* Éléments tirés de l'évaluation de l'ACMTS [CADTH, 2019].

ANNEXE G

Évaluation de la qualité méthodologique des études

Tableau G-1 Évaluation du risque de biais des études non *randomisées*

RISQUE DE BIAIS* SELON LE RÉSULTAT D'INTÉRÊT	ÉTUDES NON RANDOMISÉES						
	Chao <i>et al.</i> , 2019c	Zelevsky <i>et al.</i> , 2019	Te Velde <i>et al.</i> , 2019; Te Velde <i>et al.</i> , 2017	Whalley <i>et al.</i> , 2016	Wolf <i>et al.</i> , 2015	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b
Biais dû à la confusion	Sérieux	Sérieux	Sérieux	Sérieux	Sérieux	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection des participants à l'étude	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Pas d'info
Biais dans la classification des interventions	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues	Moyen	Sérieux	Faible	Moyen	Faible	Moyen	Moyen
Biais dû à des données manquantes							
Toxicité rectale Médication prescrite pour troubles intestinaux	Faible	Faible s. o.	Faible s. o.	Faible s. o.	Sérieux s. o.	s. o. Pas d'information	s. o. s. o.
Recours à l'endoscopie		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Pas d'information	s. o.
Qualité de vie intestinale		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Toxicité urinaire Qualité de vie urinaire	Faible	Faible s. o.	s. o. s. o.	s. o. s. o.	Sérieux s. o.	s. o. Sérieux	s. o. Sérieux
Qualité de vie sexuelle		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la mesure du résultat							
Toxicité rectale Médication prescrite pour troubles intestinaux	Moyen	Sérieux s. o.	Moyen s. o.	Sérieux s. o.	Moyen s. o.	s. o. Sérieux	s. o. s. o.
Recours à l'endoscopie		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	s. o.
Qualité de vie intestinale		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Toxicité urinaire Qualité de vie urinaire	Moyen	Sérieux s. o.	s. o. s. o.	s. o. s. o.	Moyen s. o.	s. o. Sérieux	s. o. Sérieux
Qualité de vie sexuelle		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux

RISQUE DE BIAIS* SELON LE RÉSULTAT D'INTÉRÊT	ÉTUDES NON RANDOMISÉES						
	Chao <i>et al.</i> , 2019c	Zelevsky <i>et al.</i> , 2019	Te Velde <i>et al.</i> , 2019; Te Velde <i>et al.</i> , 2017	Whalley <i>et al.</i> , 2016	Wolf <i>et al.</i> , 2015	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b
Biais dans la sélection du résultat rapporté							
Toxicité rectale	Moyen	Sérieux s. o.	Moyen s. o.	Moyen s. o.	Moyen s. o.	s. o. Pas d'information	s. o. s. o.
Médication prescrite pour troubles intestinaux		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Pas d'information	s. o.
Recours à l'endoscopie		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Qualité de vie intestinale		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Toxicité urinaire	Moyen	Sérieux s. o.	s. o. s. o.	s. o. s. o.	Moyen s. o.	s. o. Sérieux	s. o. Sérieux
Qualité de vie urinaire		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Qualité de vie sexuelle		s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Risque global de biais†							
Toxicité rectale	Sérieux s. o.	Sérieux s. o.	Sérieux s. o.	Sérieux s. o.	Sérieux s. o.	s. o. Sérieux	s. o. s. o.
Médication prescrite pour troubles intestinaux	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	s. o.
Recours à l'endoscopie	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	s. o.
Qualité de vie intestinale	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Toxicité urinaire	Sérieux s. o.	Sérieux s. o.	s. o. s. o.	s. o. s. o.	Sérieux s. o.	s. o. Sérieux	s. o. Sérieux
Qualité de vie urinaire	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Qualité de vie sexuelle	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux

s. o. : sans objet.

* Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2016].

† Risque faible de biais : l'étude est comparable à un essai *randomisé* bien mené; risque moyen de biais : l'étude semble fournir des preuves solides pour une étude non *randomisée*, mais ne peut pas être considérée comme comparable à une étude *randomisée* bien réalisée; risque sérieux de biais : l'étude présente d'importants problèmes; risque critique de biais : l'étude est trop problématique pour fournir des preuves utiles quant aux effets de l'intervention et ne devrait donc pas être incluse dans une synthèse; aucune information : il n'y a aucune information sur laquelle se baser pour porter un jugement quant au risque de biais (pour un jugement du risque global de biais, il faut que rien n'indique clairement que l'étude présente un risque de biais sérieux ou critique dans aucun domaine de biais et qu'il manque d'informations dans un ou plusieurs domaines clés de biais; un jugement est nécessaire à cet égard).

Tableau G-2 Évaluation du risque de biais de l'essai clinique *randomisé* pivot

RISQUE DE BIAIS* SELON LE RÉSULTAT D'INTÉRÊT	PUBLICATIONS		
	Mariados <i>et al.</i> , 2015 Analyse finale	Hamstra <i>et al.</i> , 2017 Analyse secondaire	Hamstra <i>et al.</i> , 2018 Analyse exploratoire de sous-groupe
Biais découlant du processus de <i>randomisation</i>	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues	Faible	Faible	Faible
Biais dû à des données de résultats manquantes			
Effets indésirables (fréquence globale) Changement de médication	Faible Faible	s. o. s. o.	s. o. s. o.
Toxicité rectale EI rectaux ou procéduraux à 6 mois Qualité de vie intestinale	Faible Faible Faible	Certaine inquiétude s. o. Certaine inquiétude	s. o. s. o. s. o.
Toxicité urinaire Qualité de vie urinaire	Faible Faible	Certaine inquiétude Certaine inquiétude	s. o. s. o.
Qualité de vie sexuelle Qualité de l'érection	s. o. s. o.	Certaine inquiétude s. o.	Certaine inquiétude Certaine inquiétude
Biais dans la mesure du résultat			
Effets indésirables (fréquence globale) Changement de médication	Faible Faible	s. o. s. o.	s. o. s. o.
Toxicité rectale EI rectaux ou procéduraux à 6 mois Qualité de vie intestinale	Certaine inquiétude Faible Certaine inquiétude	Certaine inquiétude s. o. Élevé	s. o. s. o. s. o.
Toxicité urinaire Qualité de vie urinaire	Certaine inquiétude Certaine inquiétude	Certaine inquiétude Élevé	s. o. s. o.
Qualité de vie sexuelle Qualité de l'érection	s. o. s. o.	Élevé s. o.	Élevé Élevé
Biais dans la sélection du résultat rapporté			
Effets indésirables (fréquence globale) Changement de médication	Certaine inquiétude Certaine inquiétude	s. o. s. o.	s. o. s. o.
Toxicité rectale EI rectaux ou procéduraux à 6 mois Qualité de vie intestinale	Élevé [†] Élevé Élevé	Certaine inquiétude s. o. Certaine inquiétude	s. o. s. o. s. o.
Toxicité urinaire Qualité de vie urinaire	Certaine inquiétude Certaine inquiétude	Élevé Certaine inquiétude	s. o. s. o.
Qualité de vie sexuelle Qualité de l'érection	s. o. s. o.	Certaine inquiétude s. o.	Élevé Élevé
Jugement global du risque de biais[‡]			
Effets indésirables (fréquence globale) Changement de médication	Certaine inquiétude Certaine inquiétude	s. o. s. o.	s. o. s. o.
Toxicité rectale EI rectaux ou procéduraux à 6 mois Qualité de vie intestinale	Élevé Élevé Élevé	Certaine inquiétude s. o. Élevé	s. o. s. o. s. o.
Toxicité urinaire Qualité de vie urinaire	Certaine inquiétude Certaine inquiétude	Élevé Élevé	s. o. s. o.

RISQUE DE BIAIS* SELON LE RÉSULTAT D'INTÉRÊT	PUBLICATIONS		
	Mariados <i>et al.</i> , 2015 Analyse finale	Hamstra <i>et al.</i> , 2017 Analyse secondaire	Hamstra <i>et al.</i> , 2018 Analyse exploratoire de sous-groupe
Qualité de vie sexuelle	s. o.	Élevé	Élevé
Qualité de l'érection	s. o.	s. o.	Élevé

El : effets indésirables; s. o. : sans objet.

* Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2019].

† Il y a un risque élevé concernant le résultat de toxicité tardive et une certaine inquiétude concernant le résultat de toxicité aiguë.

‡ Risque faible de biais : l'étude est considérée comme présentant un faible risque de biais pour tous les domaines pour ce résultat; certaine inquiétude : on estime que l'étude soulève des préoccupations dans au moins un domaine pour ce résultat, mais qu'elle ne présente un risque élevé de biais pour aucun domaine; risque élevé de biais : l'étude est jugée à haut risque de biais dans au moins un domaine pour ce résultat OU on estime que l'étude suscite des préoccupations pour plusieurs domaines, ce qui diminue considérablement la confiance dans les résultats.

Tableau G-3 Description narrative de l'ECR pivot et de ses limites

Un essai clinique *randomisé* (ECR) pivot de phase III financé par le fabricant a été mené dans 20 centres américains [Mariados *et al.*, 2015]. Entre janvier 2012 et avril 2013, 222 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T1-2 à risque faible ou intermédiaire, candidats pour une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI-GI; 79,2 Gy) normofractionnée (1,8 Gy/fx), ont été répartis aléatoirement (ratio 2:1) pour recevoir l'hydrogel (groupe SpaceOAR^{MD}) ou non (groupe contrôle). La façon dont la séquence de répartition a été générée et dissimulée jusqu'à l'affectation de l'intervention n'a pas été précisée. La seule information fournie est que l'enveloppe contenant le résultat de la répartition a été ouverte au moment de l'implantation des marqueurs fiduciaires et que l'affectation à l'intervention a été dissimulée aux patients. On ne peut savoir clairement comment le secret d'attribution a été assuré pendant l'intervention (les patients du groupe contrôle n'ont pas reçu d'injection) ni si et comment il a été maintenu dans le temps.

Cet ECR a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'hydrogel au cours des 15 mois qui ont suivi l'implantation. L'efficacité a été mesurée principalement en comparant la dosimétrie rectale pré-implantation de l'hydrogel et celle post-implantation, et l'innocuité a été évaluée en comparant les effets indésirables rectaux ou procéduraux entre les 2 groupes dans les 6 premiers mois suivant l'implantation. Les autres résultats d'intérêt étaient la dosimétrie à la vessie et au bulbe pénien, la toxicité rectale et urinaire et la qualité de vie rectale, urinaire et sexuelle. Il n'est pas précisé si les cliniciens qui évaluaient les patients lors de chacune des visites de suivi connaissaient le groupe dans lequel le patient avait été *randomisé*. Par contre, tous les documents de planification de la radiothérapie et les examens de tomodensitométrie (TDM) et de résonance magnétique (IRM) ont été transmis à un laboratoire central indépendant et aveuglé par rapport à l'intervention reçue. Tous les effets indésirables ont été enregistrés et les décisions relatives au type et à la gravité de l'événement, à la cascade d'événements et au lien avec l'hydrogel, la procédure, la radiothérapie ou autre ont été confiées à un comité indépendant des événements cliniques qui ne connaissait pas le résultat de la *randomisation* au traitement.

Après la fin de l'ECR (15 mois), la collecte des données s'est poursuivie jusqu'à 3 ans pour 63 % des patients de chacun des groupes [Hamstra *et al.*, 2018; Hamstra *et al.*, 2017]. La participation des centres était optionnelle et aucun détail n'a été fourni sur les raisons de la participation ou non des centres et des patients. Ce suivi prolongé a permis une analyse cumulative à 3 ans de la toxicité tardive et de la qualité de vie [Hamstra *et al.*, 2017] ainsi qu'une analyse de sous-groupe exploratoire de la qualité de vie sexuelle [Hamstra *et al.*, 2018]. Les patients ayant participé au suivi prolongé étaient comparables à ceux n'y ayant pas participé en ce qui concerne la qualité de vie initiale et celle mesurée à 15 mois, mais aucun autre détail sur les caractéristiques de ces patients n'est disponible. De plus, on ne sait pas si le masquage de l'affectation au groupe de *randomisation* a été maintenu pour ces patients. Par ailleurs, concernant les résultats du suivi prolongé, il y a beaucoup d'incertitude quant au nombre de données manquantes (dénominateurs non fournis) pour les différents résultats. Certains résultats de dosimétrie divergent également de la publication originale. Il y a aussi une grande multiplicité de tests statistiques sans aucun ajustement du seuil de signification pour minimiser l'erreur de type I*. Finalement, on constate un risque élevé de biais lié à la déclaration sélective de plusieurs résultats et deux des auteurs sont actionnaires de la compagnie fabriquant SpaceOAR^{MD}.

ECR : essai clinique *randomisé*; fx : fraction; Gy : Gray; RCMI-GI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'image.

* Une erreur de type I survient dans un test d'hypothèse statistique lorsqu'une hypothèse nulle (absence de différence), qui est en réalité vraie, est rejetée par erreur. On appelle parfois ce type d'erreur un faux positif.

Tableau G-4 Risque de biais de l'évaluation de l'effet de l'hydrogel sur la toxicité rectale

RISQUE DE BIAIS	ECR		ÉTUDES NON RANDOMISÉES				
	Mariados <i>et al.</i> , 2015	Hamstra <i>et al.</i> , 2017	Chao <i>et al.</i> , 2019c	Zeilefsky <i>et al.</i> , 2019	Te Velde <i>et al.</i> , 2019; Te Velde <i>et al.</i> , 2017	Whalley <i>et al.</i> , 2016	Wolf <i>et al.</i> , 2015
Biais découlant du processus de <i>randomisation</i> *	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues*	Faible	Faible	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dû à des données de résultats manquantes*	Faible	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dans la mesure du résultat*	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dans la sélection du résultat rapporté*	Élevé [†]	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dû à la confusion [‡]	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux	Sérieux	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection des participants à l'étude [‡]	s. o.	s. o.	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Biais dans la classification des interventions [‡]	s. o.	s. o.	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues [‡]	s. o.	s. o.	Moyen	Sérieux	Faible	Moyen	Faible
Biais dû à des données manquantes [‡]	s. o.	s. o.	Faible	Faible	Faible	Faible	Sérieux
Biais dans la mesure du résultat [‡]	s. o.	s. o.	Moyen	Sérieux	Moyen	Sérieux	Moyen
Biais dans la sélection du résultat rapporté [‡]	s. o.	s. o.	Moyen	Sérieux	Moyen	Moyen	Moyen
Jugement général / global	Élevé ^{*†}	Certaine inquiétude*	Sérieux [‡]	Sérieux [‡]	Sérieux [‡]	Sérieux [‡]	Sérieux [‡]

ECR : essai clinique *randomisé*; s. o. : sans objet.

* Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2019].

† Il y a un risque élevé concernant le résultat de toxicité tardive et une certaine inquiétude concernant le résultat de toxicité aiguë.

‡ Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2016].

Tableau G-5 Risque de biais de l'évaluation de l'effet de l'hydrogel sur la qualité de vie intestinale

RISQUE DE BIAIS	ECR		ÉTUDES NON RANDOMISÉES	
	Mariados <i>et al.</i> , 2015	Hamstra <i>et al.</i> , 2017	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b
Biais découlant du processus de <i>randomisation</i> *	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues*	Faible	Faible	s. o.	s. o.
Biais dû à des données de résultats manquantes*	Faible	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dans la mesure du résultat*	Certaine inquiétude	Élevé	s. o.	s. o.
Biais dans la sélection du résultat rapporté*	Élevé	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dû à la confusion†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection des participants à l'étude†	s. o.	s. o.	Faible	Aucune information
Biais dans la classification des interventions†	s. o.	s. o.	Faible	Faible
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues†	s. o.	s. o.	Moyen	Moyen
Biais dû à des données manquantes†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la mesure du résultat†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection du résultat rapporté†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Jugement général / global	Élevé*	Élevé*	Sérieux†	Sérieux†

ECR : essai clinique *randomisé*; s. o. : sans objet.

* Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2019].

† Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2016].

Tableau G-6 Risque de biais de l'évaluation de l'effet de l'hydrogel sur la toxicité urinaire

RISQUE DE BIAIS	ECR		ÉTUDES NON RANDOMISÉES		
	Mariados <i>et al.</i> , 2015	Hamstra <i>et al.</i> , 2017	Chao <i>et al.</i> , 2019c	Zelevsky <i>et al.</i> , 2019	Wolf <i>et al.</i> , 2015
Biais découlant du processus de <i>randomisation</i> *	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues*	Faible	Faible	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dû à des données de résultats manquantes*	Faible	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dans la mesure du résultat*	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dans la sélection du résultat rapporté*	Certaine inquiétude	Élevé	s. o.	s. o.	s. o.
Biais dû à la confusion†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection des participants à l'étude†	s. o.	s. o.	Faible	Faible	Faible
Biais dans la classification des interventions†	s. o.	s. o.	Faible	Faible	Faible
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues†	s. o.	s. o.	Moyen	Sérieux	Faible
Biais dû à des données manquantes†	s. o.	s. o.	Faible	Faible	Sérieux
Biais dans la mesure du résultat†	s. o.	s. o.	Moyen	Sérieux	Moyen
Biais dans la sélection du résultat rapporté†	s. o.	s. o.	Moyen	Sérieux	Moyen
Jugement général / global	Certaine inquiétude*	Élevé*	Sérieux†	Sérieux†	Sérieux†

ECR : essai clinique *randomisé*; s. o. : sans objet.

* Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2019].

† Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2016].

Tableau G-7 Risque de biais de l'évaluation de l'effet de l'hydrogel sur la qualité de vie urinaire

RISQUE DE BIAIS	ECR		ÉTUDES NON RANDOMISÉES	
	Mariados <i>et al.</i> , 2015	Hamstra <i>et al.</i> , 2017	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b
Biais découlant du processus de <i>randomisation</i> *	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues*	Faible	Faible	s. o.	s. o.
Biais dû à des données de résultats manquantes*	Faible	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dans la mesure du résultat*	Certaine inquiétude	Élevé	s. o.	s. o.
Biais dans la sélection du résultat rapporté*	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dû à la confusion†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection des participants à l'étude†	s. o.	s. o.	Faible	Aucune information
Biais dans la classification des interventions†	s. o.	s. o.	Faible	Faible
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues†	s. o.	s. o.	Moyen	Moyen
Biais dû à des données manquantes†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la mesure du résultat†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection du résultat rapporté†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Jugement général / global	Certaine inquiétude*	Élevé*	Sérieux†	Sérieux†

ECR : essai clinique *randomisé*; s. o. : sans objet.

* Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2019].

† Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2016].

Tableau G-8 Risque de biais de l'évaluation de l'effet de l'hydrogel sur la qualité de vie sexuelle

RISQUE DE BIAIS	ECR		ÉTUDES NON RANDOMISÉES	
	Hamstra <i>et al.</i> , 2017	Hamstra <i>et al.</i> , 2018	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b
Biais découlant du processus de <i>randomisation</i> *	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues*	Faible	Faible	s. o.	s. o.
Biais dû à des données de résultats manquantes*	Certaine inquiétude	Certaine inquiétude	s. o.	s. o.
Biais dans la mesure du résultat*	Élevé	Élevé	s. o.	s. o.
Biais dans la sélection du résultat rapporté*	Certaine inquiétude	Élevé	s. o.	s. o.
Biais dû à la confusion†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection des participants à l'étude†	s. o.	s. o.	Faible	Aucune information
Biais dans la classification des interventions†	s. o.	s. o.	Faible	Faible
Biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues†	s. o.	s. o.	Moyen	Moyen
Biais dû à des données manquantes†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la mesure du résultat†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Biais dans la sélection du résultat rapporté†	s. o.	s. o.	Sérieux	Sérieux
Jugement général / global	Élevé*	Élevé*	Sérieux†	Sérieux†

ECR : essai clinique *randomisé*; s. o. : sans objet.

* Outil RoB 2 de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2019].

† Outil ROBINS-I de la Cochrane Collaboration [Sterne *et al.*, 2016].

Tableau G-9 Évaluation de la qualité des revues systématiques ou rapides à l'aide de la liste de contrôle R-AMSTAR [Kung et al., 2010]

ÉLÉMENTS	SCORE DE QUALITÉ			
	REVUES SYSTÉMATIQUES		REVUES RAPIDES	
	CCO [CHUNG ET AL., 2019]	CUSM [FORERO ET AL., 2018]	ACMTS [CADTH, 2019]	NICE [2017]
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni (3 critères)?	2/4	2/4	2/4	2/4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été confiées à au moins deux personnes (3 critères)?	1/4	1/4	1/4	1/4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive (5 critères)?	4/4	2/4	2/4	3/4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion (4 critères)?	2/4	3/4	3/4	2/4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie (4 critères)?	2/4	1/4	1/4	4/4
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées (3 critères)?	3/4	1/4	4/4	4/4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée (4 critères)?	3/4	3/4	3/4	1/4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions (4 critères)?	4/4	2/4	1/4	1/4
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées (5 critères)?	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée (3 critères)?	1/4	1/4	1/4	1/4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés (3 critères)?	3/4	2/4	2/4	2/4
Score de qualité (catégorisation arbitraire) : bonne : ≥ 75 % modérée : 50-74 % faible : 25-49 % très faible : ≤ 24 %	25/40 (63 %) Modéré	18/40 (45 %) Faible	20/40 (50 %) Modéré	21/40 (53 %) Modéré

ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; CCO : Cancer Care Ontario; CUSM : Centre universitaire de santé McGill; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; s. o.: sans objet.

Tableau G-10 Évaluation individuelle de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (RPC) avec la grille AGREE II [Brouwers et al., 2010] selon l'ACMTS

ÉLÉMENTS D'ÉVALUATION	NCCN [2019] (ÉTATS-UNIS)	CCO [CHUNG ET AL., 2019] (ONTARIO, CANADA)	NICE [2017] (ROYAUME-UNI)
Domaine 1. Champ et objectifs			
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
Domaine 2. Participation des groupes concernés			
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord	Fortement en désaccord
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
Domaine 3. Rigueur d'élaboration de la RPC			
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	Fortement en désaccord	En partie d'accord	Entièrement d'accord
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	Fortement en désaccord	Fortement en désaccord	En partie d'accord
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	En partie d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	Fortement en désaccord	Fortement en désaccord	Fortement en désaccord

ÉLÉMENTS D'ÉVALUATION	NCCN [2019] (ÉTATS-UNIS)	CCO [CHUNG ET AL., 2019] (ONTARIO, CANADA)	NICE [2017] (ROYAUME-UNI)
Domaine 4. Clarté et présentation			
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	Entièrement d'accord	D'accord	D'accord
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
Domaine 5. Application			
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	Fortement en désaccord	Fortement en désaccord	Fortement en désaccord
Domaine 6. Indépendance éditoriale			
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord	Entièrement d'accord
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	Fortement en désaccord	Entièrement d'accord	Fortement en désaccord

CCO : Cancer Care Ontario; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; RPC : recommandation pour la pratique clinique.

Tableau G-11 Évaluation des rapports d'évaluation des technologies retenus selon la grille de l'INAHTA

SECTION ET THÈME	ÉLÉMENTS	ÉLÉMENTS DEVANT FIGURER DANS L'ÉTUDE	ACMTS [CADTH, 2019] CANADA	CUSM [FORERO <i>ET AL.</i> , 2018]
Questions préliminaires	1	A-t-on les coordonnées des personnes à contacter pour obtenir des informations supplémentaires?	Non	Non
	2	Les noms des auteurs sont-ils indiqués?	Oui	Oui
	3	Y a-t-il une déclaration sur les conflits d'intérêts?	Non	Non
	4	Y a-t-il une note précisant si l'évaluation a fait l'objet d'une révision par des lecteurs externes?	Non	Non
	5	Y a-t-il un bref résumé rédigé en langage courant?	Oui	Oui
Pourquoi	6	La question décisionnelle est-elle précisée?	Non	Partiellement
	7	La question d'évaluation est-elle précisée?	Oui	Oui
	8	La portée de l'évaluation est-elle précisée?	Non	Oui
	9	La technologie de la santé évaluée est-elle décrite?	Oui	Oui (partiellement)
Comment	10	Donne-t-on des détails sur les sources d'information et les stratégies de recherche utilisées?		
		a) Stratégie de recherche	Non	Non
		b) Bases de données consultées	Oui	Oui
		c) Horizon temporel de la recherche	Oui	Oui
		d) Restrictions de langue	Oui	Non
		e) Données primaires	Oui	Oui
		f) Autres sources d'information	Non	Non
		g) Liste complète des références des études incluses	Oui	Oui
		h) Liste des études exclues	Non	Non
		i) Critères d'inclusion	Oui (partiellement)	Oui
		j) Critères d'exclusion	Non	Oui
	11	Donne-t-on des détails sur les méthodes d'évaluation et d'interprétation des données retenues?		
		a) Méthode d'extraction des données	Non	Non

SECTION ET THÈME	ÉLÉMENTS	ÉLÉMENTS DEVANT FIGURER DANS L'ÉTUDE	ACMTS [CADTH, 2019] CANADA	CUSM [FORERO <i>ET AL.</i> , 2018]
		b) Méthode d'évaluation critique de la qualité des études retenues	Oui	Oui
		c) Méthode de synthèse des données	Non	Non
		d) Présentation des résultats de l'évaluation (les résultats sont-ils présentés clairement, à l'aide de tableaux de synthèse, par exemple?)	Oui (partiellement)	Oui
Contexte	12	Donne-t-on des informations sur le contexte? (ne s'applique pas à tous les rapports)		
		a) Implications médico-légales	Non	Non
		b) Analyse économique	Oui	Oui
		c) Implications éthiques	Non	Non
		d) Implications sociales	Non	Non
Implications	13	Les données de l'évaluation sont-elles analysées?	Non	Oui
	14	Les conclusions de l'évaluation sont-elles clairement énoncées?	Non	Oui
	15	Propose-t-on des actions ultérieures?	Non	Oui

ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; CUSM : Centre universitaire de santé McGill.

Source : International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Grille pour la lecture et l'élaboration des rapports d'évaluation de technologies de santé.

Disponible à : <http://www.inahta.net/HTA/Checklist/Checklist-French/>.

Tableau G-12 Évaluation des études économiques basée sur la grille de lecture critique des évaluations économiques* et la liste de soumission des études économiques de Drummond†

CRITÈRES	FORERO ET AL., 2018	HUTCHINSON ET AL., 2016	LEVY ET AL., 2019	VANNESTE ET AL., 2015
La question est claire et bien posée.	Oui	Oui	Oui	Oui
• L'étude considère à la fois les coûts et les bénéfices des interventions évaluées. • L'analyse économique est déclarée et justifiée. • La perspective de l'analyse a été énoncée et est appropriée.	Oui	Oui	Oui	Oui
• L'analyse économique est déclarée et justifiée. • La perspective de l'analyse a été énoncée et est appropriée.	Oui	Non	Oui	Oui
• La perspective de l'analyse a été énoncée et est appropriée.	Oui	Non	Oui	Non
Les options concurrentes sont considérées et décrites comme des comparateurs.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Aucune option concurrente importante n'a été oubliée.	Oui	Oui	Oui	Oui
L'efficacité thérapeutique de chaque option concurrente a été établie.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Les détails de l'étude ou des études d'efficacité sont rapportés et décrits. • La qualité des preuves cliniques est décrite.	Oui	Oui	Oui	Oui
• La qualité des preuves cliniques est décrite.	Oui	Oui	Oui	Non
Tous les coûts et bénéfices importants et pertinents de chaque option concurrente ont été déterminés.	Oui	Non	Oui	Non
• La perte de productivité est envisagée. • Les quantités d'utilisation des ressources sont déclarées séparément des coûts unitaires.	Non	Oui	Non	Non
• Les quantités d'utilisation des ressources sont déclarées séparément des coûts unitaires.	Oui	Non	Non	Non
Les coûts et bénéfices sont correctement mesurés et exprimés dans une unité adéquate.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Tous les éléments identifiés ont été mesurés.	Oui	Oui	Non	Non
Les procédés de mesure et de valorisation des coûts et bénéfices sont présentés.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Les sources de toutes les données sont clairement énoncées et définies. • Les ressources consommées sont valorisées de façon adéquate. • Les ajustements nécessaires pour certaines valeurs sont faits (inflation, devise). • Les bénéfices sont mesurés de façon pertinente.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Les bénéfices sont mesurés de façon pertinente.	Non	Non	Oui	Oui
• Les bénéfices sont mesurés de façon pertinente.	Oui	Non	Oui	Non
Les coûts et les bénéfices sont actualisés.	Non	Non	Oui	Oui
• Le taux d'actualisation utilisé est justifié.	Non	Non	Non	Oui
Les coûts et bénéfices ont fait l'objet d'une analyse différentielle.	Oui	Non	Oui	Oui
• Les coûts additionnels occasionnés par une option thérapeutique par rapport à une autre sont confrontés aux bénéfices additionnels. • L'horizon temporel utilisé est rapporté et justifié.	Oui	Non	Oui	Oui
• L'horizon temporel utilisé est rapporté et justifié.	Non	Oui	Oui	Oui

CRITÈRES	FORERO <i>ET AL.</i> , 2018	HUTCHINSON <i>ET AL.</i> , 2016	LEVY <i>ET AL.</i> , 2019	VANNESTE <i>ET AL.</i> , 2015
Des analyses de sensibilité ont été effectuées.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Le scénario de base est soumis à une analyse de sensibilité.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Les intervalles de valeurs utilisés pour les analyses de sensibilité sont justifiés.	Oui	Non	Non	Non
• Les résultats de l'étude sont sensibles aux variations des valeurs testées dans les analyses de sensibilité.	Oui	Oui	Oui	Oui
La présentation et la discussion des résultats de l'étude incluent les limitations associées.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Les conclusions de l'analyse sont basées sur un ratio différentiel des coûts sur les bénéfices qui est interprété de façon rationnelle.	Oui	Oui	Oui	Oui
• Les résultats sont confrontés à ceux d'autres études traitant du même problème.	Oui	Oui	Oui	Oui
• La généralisation des résultats à d'autres contextes ou d'autres groupes de patients est discutée.	Oui	Oui	Oui	Oui
• L'étude aborde d'autres facteurs importants intervenant dans la prise de décision finale (ex. : éthique).	Oui	Oui	Oui	Oui
• La faisabilité de l'utilisation de l'intervention d'intérêt et ses contraintes budgétaires associées sont discutées.	Oui	Oui	Oui	Oui

N : non; O : oui.

* Source : Crochard-Lacour et LeLorier, 2000; Drummond *et al.*, 1997.

† Source : Drummond et Jefferson, 1996.

ANNEXE H

Tableaux et figures de résultats complémentaires

Tableau H-1 Incidents survenus lors de l'implantation de l'hydrogel SpaceOAR^{MD} qui ont mené à l'échec de l'intervention

ÉTUDE	PLAN	N	NOMBRE D'INCIDENTS (%)	DESCRIPTION ET CONSÉQUENCES
Morita <i>et al.</i> , 2020	C, R	100	4 (4 %)	Chez 1 patient, l'implantation a été interrompue en raison de la coagulation de la solution dans le connecteur en Y pendant l'injection, probablement en raison de l'inexpérience de l'opérateur. Chez les 3 autres patients (avec stade cT4, stade cT3b et antécédents de chirurgie rectale), l'espace entre le fascia de Denonvilliers et la paroi rectale antérieure ne s'est pas ouvert pendant l'hydrodissection; dans ces cas, la décision a été prise de mettre fin à l'implantation de SpaceOAR ^{MD} en raison de l'adhérence des tissus.
Taggar <i>et al.</i> , 2018	C, R	79	5 (6,3 %)	Principalement : la séparation entre la prostate et le rectum a échoué au moment de l'hydrodissection.
Whalley <i>et al.</i> , 2016	EC, P phase I/II	30	1 (3,3 %)	Injection dans la lumière rectale sans morbidité périopératoire ou à long terme significative
Mariados <i>et al.</i> , 2015	ECR, M	149	2 (1,3 %)	L'aiguille a pénétré accidentellement la paroi rectale, nécessitant l'arrêt de l'intervention (n = 1), et l'hydrogel a été injecté au-delà de la prostate (n = 1) [Karsh <i>et al.</i> , 2018]; il n'y aurait pas eu de séquelles associées à cet incident [Pieczonka <i>et al.</i> , 2016].
Uhl <i>et al.</i> , 2014; Uhl <i>et al.</i> , 2013	EC, M, phase 2	52	4 (7,7 %)	Injection par inadvertance dans la paroi rectale (n = 1) qui a entraîné une nécrose focale de la muqueuse rectale qui s'est complètement résorbée sans autres séquelles; mauvaise reconstitution du polymère (n = 1) qui n'a entraîné aucune formation de gel et aucune complication chez le patient; absence d'injection d'hydrogel* (n = 2); ces 4 incidents sont tous survenus dans la première cohorte de 23 patients, soit avant les modifications apportées à la technique d'application.
Eckert <i>et al.</i> , 2013	O, P	11	1 (9,1 %)	L'espace entre le fascia de Denonvilliers et la paroi rectale antérieure ne s'est pas ouvert pendant l'hydrodissection, probablement en raison d'adhérences.

C : étude de cohorte; EC : essai clinique; ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients;

O : observationnel; P : prospectif; R : rétrospectif.

* Raison non précisée.

Tableau H-2 Résumé des événements déclarés à la FDA et inscrits dans la banque MAUDE – mise à jour de la revue d’Aminsharifi et ses collaborateurs [2019]

DATE	ÉVÉNEMENT	N
04/20/2018	Parmi 329 patients : Injection de l'hydrogel dans la veine iliaque interne – aucune séquelle (détails) Embolie pulmonaire dans les 6 mois suivant l'injection de l'hydrogel (détails) Infection (détails)	5* 3 5†
04/03/2019	Fistule périmrectale traitée par oxygénothérapie hyperbare – stomie envisagée (détails)	1
04/05/2019	Fistule et infection de l'espace rétroprostatique traitée par antibiothérapie (détails)	1
04/10/2019	Fistule (détails)	1
04/23/2019	Embolie pulmonaire multiple (détails)	1
04/24/2019	Douleur et inconfort à la selle traités par analgésique narcotique (détails ; détails)	1
05/16/2019	Infection/abcès possible ayant nécessité un drainage (non concluant) et une antibiothérapie intraveineuse prophylactique; douleur due à une rectite probablement exacerbée par l'hydrogel traitée par analgésique narcotique; RT retardée (détails)	1
05/23/2019	Fistule accompagnée de douleur et saignement rectal; douleur traitée par antibiothérapie orale (détails)	1
06/05/2019	Fistule réparée par lambeau transpérinéal (<i>transperineal flap repair</i>) (détails ; détails ; détails)	1
06/06/2019	Injection de l'hydrogel entre la graisse périmrectale et la paroi rectale – RT retardée (détails)	1
06/10/2019	Infiltration de l'hydrogel dans la paroi rectale visible à l'IRM – aucun effet indésirable (détails)	1
06/11/2019	Injection de l'hydrogel dans la paroi rectale accompagnée de douleur abdominale et d'incontinence fécale – aucune complication (détails)	1
06/13/2019	Présence d'hydrogel dans la paroi rectale visible à l'IRM – aucun effet indésirable (détails)	1
06/14/2019	Perforation du côlon postérieurement à la mise en place de l'hydrogel, précédée par une injection dans la paroi rectale / patient hospitalisé et RT supplémentaire (CuT) retardée (détails)	1
06/18/2019	Parmi 30 patients : Douleur et ténésme au cours de l'injection de l'hydrogel puis infiltration de l'hydrogel dans la paroi rectale visible à l'IRM (effet indésirable gastro-intestinal de grade 2) (détails)	1
06/20/2019	Ulcère rectal (hydrogel présent dans la sous-muqueuse antérieure de la partie la plus basse du rectum causant un effet de masse sur la muqueuse et la lumière rectale) – RT retardée (détails)	1
07/01/2019	Douleur intense et réponse vasovagale post-procédurale probablement causées par la présence d'hydrogel au milieu du muscle obturateur interne (détails)	1
07/02/2019	Injection de l'hydrogel dans la paroi rectale – aucune complication (détails)	1
07/17/2019	Présence d'hydrogel dans la paroi rectale visible à l'IRM – aucun effet indésirable (détails)	1
07/18/2019	Symptômes d'infection des voies urinaires traités par antibiothérapie intraveineuse (détails)	1
07/22/2019	Présence d'hydrogel dans la capsule prostatique visible à l'IRM – surimpression par CuT avortée (détails)	1
08/01/2019	Fistule recto-urétrale précédée de symptômes gastro-intestinaux se manifestant dès l'injection de l'hydrogel (détails)	1
08/05/2019	Hydrogel s'écoulant dans les urines à la suite de la pénétration de l'aiguille dans la prostate – aucun dommage sérieux ni événement indésirable (détails)	1
08/07/2019	Injection de l'hydrogel dans la paroi rectale entraînant un inconfort rectal (détails)	1

DATE	ÉVÉNEMENT	N
08/09/2019	Rétention urinaire post-procédurale après injection de l'hydrogel dans la prostate – rétention urinaire récidivante à 6-7 mois (capsule de gel toujours présente dans la prostate) (détails)	1
08/13/2019	Ecchymoses autour du scrotum et présence d'hydrogel dans la paroi rectale visible à l'IRM (détails)	1
08/19/2019	Expulsion d'une petite partie de l'hydrogel par le pénis lors de la miction – aucune complication (détails)	1
08/20/2019	Injection de l'hydrogel dans la cavité entre la vessie et le rectum, exposant la partie inférieure de la prostate; défécation difficile, mictions douloureuses et fréquentes et douleur persistante traitée par analgésique narcotique (détails)	1
08/20/2019	Réaction allergique et cellulite (détails)	1
08/23/2019	Ulcère et saignement rectal traités par colostomie temporaire (détails)	1
08/28/2019	Problème lors de la préparation de la solution qui a dû être jetée – aucune blessure ni aucun effet indésirable pour le patient (détails)	1
09/06/2019	Choc anaphylactique (détails)	1
09/06/2019	Infection urinaire traitée par antibiothérapie (détails ; détails)	1
09/30/2019	Saignement rectal (détails)	1
09/30/2019	Abscès (10 ml) adjacent à l'hydrogel traité par antibiothérapie (détails)	1
10/02/2019	Présence d'hydrogel dans la paroi rectale visible à l'IRM – patient en observation pour 1 mois avant la RT (détails)	
10/03/2019	Hydrogel placé asymétriquement et présent dans la paroi rectale à l'IRM (détails)	1
10/15/2019	Choc anaphylactique post-procédural (détails)	1
10/15/2019	Fistule située près de la zone où l'hydrogel a été placé traitée avec des stéroïdes (détails)	1
10/16/2019	Injection de l'hydrogel dans la prostate causant une infection (traitée par antibiothérapie) et une rétention urinaire intermittente nécessitant une cathétérisation – RT retardée de 6 mois (détails)	1
10/16/2019	Embolie pulmonaire traitée par anticoagulothérapie (détails)	1
10/21/2019	Pression rectale, infection des voies urinaires récidivante, masse inflammatoire (4 x 2 cm) près de la prostate et des vésicules séminales à l'IRM (détails)	1
10/23/2019	Douleur persistante lors de la défécation et saignements après l'intervention – colostomie pratiquée; rétention urinaire; présence d'hydrogel dans la paroi rectale causant une sensation de plénitude rectale traitée par antibiothérapie et analgésie – abcès périrectal nécessitant un drainage (détails)	1
10/24/2019	Hémospémie et hématurie nécessitant une antibiothérapie (détails)	1
10/25/2019	Embolie pulmonaire suivant l'injection de l'hydrogel (détails)	1
11/01/2019	Abscès périprostatique rapporté par Hoe et ses collaborateurs [2019] (détails)	1
11/04/2019	Perforation de la paroi rectale par l'hydrogel et fistule recto-urétrale (détails)	1
11/04/2019	Rétention urinaire nécessitant une cathétérisation et une médication; une partie du gel se serait déplacée latéralement vers le côté gauche du patient pendant le placement (détails)	1
11/06/2019	Perforation de la paroi rectale par l'hydrogel (détails)	1
11/06/2019	Réactions allergiques et problèmes respiratoires (détails)	1
11/08/2019	Perforation du rectum et présence d'hydrogel dans la paroi rectale (détails)	1
11/20/2019	Selon les médias sociaux, 1 patient aurait subi des complications après l'intervention et une colostomie a été pratiquée – le fabricant n'a pas été en mesure d'obtenir des informations supplémentaires (détails ; détails)	1

DATE	ÉVÉNEMENT	N
12/02/2019	Ulcère rectal et présence d'hydrogel dans la paroi rectale (détails)	1
12/10/2019	Symptômes d'obstruction urinaire nécessitant une résection transurétrale de la prostate; présence d'hydrogel dans le rectum et fistule présumée – aucune complication (détails ; détails)	1
12/27/2019	Abcès rectal (détails)	1

cm : centimètres; CuT : curiethérapie; IRM : imagerie par résonance magnétique; ml : millilitres; n : nombre de patients; RT : radiothérapie.

* Par 5 cliniciens différents.

† 4/5 en raison d'un placement incorrect de l'aiguille.

Tableau H-3 Proportion de patients qui présentent une toxicité rectale tardive à 3 ans

ÉTUDE	PLAN	N* (ANALYSE)	RT ET DOSE	GRADE DE TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Te Velde <i>et al.</i> , 2019 n = 65/56*	C, R, M	60/55	RCMI- GI 81 Gy (1,8 Gy/ fx)	Diarrhée G1	1,7 %	5,5 %	0,618
				Incontinence G1-G2	0 %	0 %	s. o.
				Rectite G1	1,7 %	5,5 %	0,618
				Rectite G2	0 %	1,8 %	0,478
				Hémorroïdes G1	15,0 %	9,1 %	0,400
				Hémorroïdes G2	1,7 %	1,8 %	1,0
				Incidence corrigée pour les symptômes au départ†			
				Diarrhée G1	1,7 %	7,3 %	0,192
				Incontinence G1-G2	0 %	0 %	s. o.
				Rectite G1	1,7 %	3,6 %	0,606
				Rectite G2	0 %	3,6 %	0,227
				Hémorroïdes G1	5,0 %	7,3 %	0,708
				Hémorroïdes G2	1,7 %	1,8 %	1,0

C : étude de cohorte; fx : fraction; G1 : grade 1; G2 : grade 2; GI : guidée par l'image; Gy : Gray; M : multicentrique; n : nombre de patients; p : valeur de p; R : rétrospectif; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; RT : radiothérapie; s. o. : sans objet.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Incidence corrigée pour les symptômes présents initialement (avant la radiothérapie), comme la diarrhée.

Tableau H-4 Proportion de patients qui ont des selles fréquentes (≥ 3 par jour)

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Hamstra <i>et al.</i> , 2017	ECR, M	nd/nd	De base	8,2 %	17,8 %	< 0,05
			3 mois	29,5 %	35,7 %	n. s.
			6 mois	17,7 %	20,8 %	n. s.
			12 mois	14,4 %	25,0 %	n. s.
			15 mois	13,6 %	25,6 %	< 0,05
		94/46†	3 ans	15,1 %	21,7 %	n. s.
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a	C, P	101/66†	De base	8 %	7 %	n. s.
		88/56†	Dernier jour de RT	28 %	31 %	n. s.
		84/61	2 mois‡ post-RT	17 %	26 %	n. s.
		87/63	17 mois‡ post-RT	6 %	16 %	0,04

C : étude de cohorte; ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible; n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; RT : radiothérapie.

Note : Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Pourrait différer du nombre de données disponibles pour l'analyse.

‡ Médiane.

Tableau H-5 Évolution de la fonction urinaire et de la gêne liée à celle-ci par élément du questionnaire EPIC

ÉTUDE	PLAN	N*	SUIVI	FONCTION URINAIRE (SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE)					UTILISATION DE SERVIETTE OU DE SOUS-VÊTEMENT ABSORBANT (≥ 1 PAR JOUR)	
				FUITES URINAIRES (≥ 1 FOIS/JOUR)	SANG DANS LES URINES (≥ 1 FOIS/JOUR)		DOULEUR OU SENSATION DE BRÛLURE PENDANT LA MICTION (≥ 1 FOIS/JOUR)	MANQUE DE CONTRÔLE DE LA FONCTION URINAIRE (ÉCOULEMENT FRÉQUENT)		
Hamstra <i>et al.</i> , 2017	ECR, M	nd/nd	De base	9,5 % / 13,9 %	1,4 % / 1,4 %		2,0 % / 1,4 %	4,1 % / 1,4 %	0 % / 1,4 %	
			3 mois	14,8 % / 17,1 %	0,7 % / 1,4 %		28,2 % / 29,0 %	8,1 % / 7,1 %	3,4 % / 4,3 %	
			6 mois	8,8 % / 11,1 %	0,7 % / 0 %		3,4 % / 8,3 %	0,7 % / 6,9 %[†]	2,0 % / 0 %	
			12 mois	12,2 % / 16,7 %	0 % / 0 %		4,8 % / 2,8 %	4,8 % / 5,6 %	2,7 % / 1,4 %	
			15 mois	10,9 % / 12,9 %	0 % / 0 %		1,4 % / 4,3 %	2,7 % / 1,4 %	2,0 % / 1,4 %	
			3 ans	11,8 % / 21,7 %	1,1 % / 0 %		2,2 % / 4,4 %	5,4 % / 2,2 %	5,4 % / 6,7 %	
		N	SUIVI	GÊNE LIÉE À LA FONCTION URINAIRE (SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE)						
				FUITES URINAIRES (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)	DOULEUR OU SENSATION DE BRÛLURE PENDANT LA MICTION (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)	SANG DANS LES URINES (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)	JET URINAIRE FAIBLE (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)	RÉVEILS NOCTURNES (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)	BESOIN FRÉQUENT D'URINER (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)	FONCTION URINAIRE GLOBALE (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)
		nd/nd	De base	2,7 % / 0 %	1,4 % / 0 %	0 % / 0 %	11,7 % / 9,6 %	18,8 % / 16,4 %	16,3 % / 12,3 %	10,2 % / 11,0 %
			3 mois	7,4 % / 2,9 %	13,4 % / 16,4 %	1,3 % / 1,5 %	26,2 % / 11,9 %	32,7 % / 36,4 %	32,9 % / 35,3 %	22,8 % / 17,1 %
			6 mois	2,8 % / 2,8 %	0,7 % / 6,9 %[†]	0 % / 0 %	2,0 % / 5,6 %	10,9 % / 12,7 %	11,6 % / 12,5 %	4,1 % / 4,2 %
			12 mois	4,1 % / 1,4 %	1,4 % / 1,4 %	0 % / 0 %	5,6 % / 5,6 %	10,4 % / 9,9 %	12,3 % / 8,5 %	4,8 % / 5,6 %
			15 mois	2,0 % / 0 %	0,7 % / 1,5 %	0 % / 0 %	2,8 % / 2,9 %	10,4 % / 8,7 %	6,1 % / 7,3 %	4,1 % / 2,9 %
			3 ans	2,2 % / 6,8 %	0 % / 0 %	0 % / 0 %	3,3 % / 9,8 %	14,1 % / 13,6 %	4,6 % / 18,2 %[†]	4,4 % / 8,9 %

ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients; nd : non disponible.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Différence statistiquement significative au seuil de 5 % (p < 0,05). Il n'y a pas eu d'ajustement du seuil de signification (erreur de type I) pour la multiplicité des tests.

Tableau H-6 Changement aux scores de la fonction urinaire et de la gêne liée à celle-ci du questionnaire EPIC

ÉTUDE	PLAN	SOUS-ÉCHELLE DE L'EPIC	SUIVI MÉDIAN	N* (ANALYSE)	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a n = 101/66*	C, P	Fonction urinaire†	Dernier jour de RT	88/56	Moyenne : -10 Médiane : -7 EIQ : -17, 0	Moyenne : -13 Médiane : -10 EIQ : -20, 0	n. s.
			2 mois	84/61	Moyenne : -2 Médiane : 0 EIQ : -5, 0	Moyenne : -4 Médiane : 0 EIQ : -7, 0	n. s.
			17 mois	87/63	Moyenne : 1 Médiane : 0 EIQ : 0, 0	Moyenne : 1 Médiane : 0 EIQ : 0, 0	n. s.
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b n = 54/60*	C, R	Gêne liée à la fonction urinaire	17 mois	47/38	Moyenne : 2 Médiane : 0 EIQ : -4, 7	Moyenne : 3 Médiane : 4 EIQ : -4, 11	0,49
			63 mois	37/28	Moyenne : 0 Médiane : 0 EIQ : -7, 5	Moyenne : 3 Médiane : 4 EIQ : -4, 9	0,22

C : étude de cohorte; EIQ : étendue interquartile; EPIC : *Expanded Prostate Cancer Index Composite*; n : nombre de patients;

n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RT : radiothérapie.

Note : Un nombre positif correspond à une amélioration de la qualité de vie et un nombre négatif, à une détérioration par rapport au niveau de base.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Les scores moyens (médiane; Q1; Q3) de départ étaient de 93 (100; 93; 100) et 92 (100; 93; 100) pour les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement.

Tableau H-7 Changement aux scores de la fonction sexuelle et de la gêne liée à celle-ci du questionnaire EPIC

ÉTUDE	PLAN	SOUS-ÉCHELLE DE L'EPIC	SUIVI MÉDIAN	N* (ANALYSE)	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017a n = 101/66*	C, P	Fonction sexuelle†	Dernier jour de RT	88/56	Moyenne : -12 Médiane : -8 EIQ : -22, 0	Moyenne : -10 Médiane : -6 EIQ : -16, 0	n. s.
			2 mois	84/61	Moyenne : -6 Médiane : -5 EIQ : -12, 0	Moyenne : -8 Médiane : -5 EIQ : -15, 1	n. s.
			17 mois	87/63	Moyenne : -6 Médiane : -5 EIQ : -18, 3	Moyenne : -6 Médiane : -8 EIQ : -18, 1	n. s.
Pinkawa <i>et al.</i> , 2017b n = 54/60*	C, R	Gêne liée à la fonction sexuelle	17 mois	47/38	Moyenne : -13 Médiane : -6 EIQ : -31, 0	Moyenne : -18 Médiane : -19 EIQ : -42, 0	0,28
			63 mois	37/28	Moyenne : -21 Médiane : -9 EIQ : -39, 0	Moyenne : -28 Médiane : -31 EIQ : -75, 6	0,77

C : étude de cohorte; EIQ : étendue interquartile; EPIC : *Expanded Prostate Cancer Index Composite*; n : nombre de patients;

n. s. : non significatif; p : valeur de p; P : prospectif; R : rétrospectif; RT : radiothérapie.

Note : Un nombre positif correspond à une amélioration de la qualité de vie et un nombre négatif, à une détérioration par rapport au niveau de base.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Les scores moyens (médiane; Q1; Q3) de départ étaient de 38 (47; 11; 59) et 31 (25; 3; 55) pour les groupes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement.

Tableau H-8 Évolution de la fonction sexuelle et de la gêne liée à celle-ci par élément du questionnaire EPIC chez les patients dont la qualité de vie sexuelle est adéquate à la base (score sommaire > 60)

ÉTUDE	PLAN	N	SUIVI	FONCTION SEXUELLE (SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE)									
				DÉSIR SEXUEL (FAIBLE OU TRÈS FAIBLE)	CAPACITÉ ÉRECTILE (FAIBLE OU TRÈS FAIBLE)	CAPACITÉ À ATTEINDRE L'ORGASME (FAIBLE OU TRÈS FAIBLE)	QUALITÉ DE L'ÉRECTION (INSUFFISANTE POUR AVOIR DES RAPPORTS SEXUELS)	FRÉQUENCE DES ÉRECTIONS (^{<} À LA MOITIÉ DE CELLE DÉSIRÉE)	RÉVEIL AVEC UNE ÉRECTION (^{<} 1 FOIS/SEM.)	ACTIVITÉS SEXUELLES (^{<} 1 FOIS/SEM.)	RAPPORTS SEXUELS (^{<} 1 FOIS/SEM.)	FONCTION SEXUELLE DANS L'ENSEMBLE (FAIBLE OU TRÈS FAIBLE)	
Hamstra <i>et al.</i> , 2018	ECR, M	60/28	De base	3 % / 4 %	0 % / 0 %	0 % / 0 %	7 % / 14 %	2 % / 4 %	25 % / 39 %	30 % / 29 %	38 % / 39 %	0 % / 0 %	
		59/25	3 mois	22 % / 15 %	12 % / 12 %	14 % / 24 %	31 % / 31 %	15 % / 23 %	37 % / 54 %	39 % / 46 %	49 % / 50 %	17 % / 19 %	
		59/28	6 mois	13 % / 14 %	8,5 % / 18 %	7 % / 14 %	15 % / 25 %	8,5 % / 14 %	28 % / 50 %[†]	37 % / 36 %	42 % / 57 %	10 % / 18 %	
		60/27	12 mois	15 % / 21 %	20 % / 20 %	12 % / 20 %	30 % / 39 %	12 % / 18 %	32 % / 61 %[†]	45 % / 54 %	57 % / 64 %	19 % / 25 %	
		60/25	15 mois	15 % / 19 %	17 % / 28 %	12 % / 24 %	27 % / 42 %	15 % / 23 %	33 % / 72 %[†]	38 % / 42 %	52 % / 58 %	17 % / 19 %	
		34/20	3 ans	15 % / 30 %	19 % / 47 %[†]	13 % / 42 %[†]	35 % / 65 %[†]	18 % / 50 %[†]	41 % / 75 %[†]	47 % / 60 %	62 % / 75 %	24 % / 50 %[†]	
				% PATIENTS AVEC DÉTÉRIORATION DE LA FONCTION SEXUELLE À 3 ANS [‡] (SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE)									
				11 % / 26 %	19 % / 47 %[†]	13 % / 42 %[†]	29 % / 51 %[†]	16 % / 46 %[†]	16 % / 36 %[†]	17 % / 31 %	24 % / 36 %	24 % / 50 %[†]	
		N	SUIVI	GÊNE LIÉE À LA FONCTION SEXUELLE (SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE)									
				DÉSIR SEXUEL (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)		CAPACITÉ ÉRECTILE (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)		CAPACITÉ À ATTEINDRE L'ORGASME (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)		FONCTION SEXUELLE (= PROBLÈME MODÉRÉ OU GROS)			
		60/28	De base	3 % / 0 %		0 % / 0 %		0 % / 4 %		0 % / 4 %			
		59/25	3 mois	15 % / 11,5 %		15 % / 16 %		17 % / 12 %		17 % / 8 %			
		59/28	6 mois	15 % / 7 %		10 % / 18 %		8,5 % / 18 %		10 % / 11 %			
		60/27	12 mois	18 % / 18,5 %		22 % / 26 %		19 % / 27 %		15 % / 21 %			
		60/25	15 mois	13 % / 32 %[†]		17 % / 33 %		10 % / 21 %		15 % / 19 %			
		34/20	3 ans	26,5 % / 20 %		35 % / 50 %		21 % / 40 %		18 % / 45 %[†]			
				% PATIENTS AVEC DÉTÉRIORATION DE LA FONCTION SEXUELLE À 3 ANS [‡] (SPACEOAR ^{MD} / CONTRÔLE)									
				23 % / 20 %		35 % / 50 %		21 % / 36 %		18 % / 41 %[†]			

ECR : essai clinique *randomisé*; M : multicentrique; n : nombre de patients.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† Différence statistiquement significative au seuil de 5 % (p < 0,05). Il n'y a pas eu d'ajustement du seuil de signification (erreur de type I) pour la multiplicité des tests.

‡ Par rapport au niveau de base.

Tableau H-9 Toxicité rectale ou gastro-intestinale (grade ≥ 1) à la suite d'une curiethérapie à BDD administrée dans différents contextes (monothérapie, combinée à une RT externe, rattrapage)

ÉTUDE	PLAN	N*	TYPE DE CuT	ÉCHELLE DE LA TOXICITÉ	SPACEOAR ^{MD}	CONTRÔLE	p
Taggar <i>et al.</i> , 2018	C, R	74/136	BDD (¹⁰³ Pd) [†]	Modified RTOG Radiation Toxicity Scale	20,3 % [‡]	24,3 % [‡]	0,95

¹⁰³Pd : palladium 103; BDD : bas débit de dose; C : étude de cohorte; CuT : curiethérapie; n : nombre de patients; p : valeur de p; R : rétrospectif; RTOG : Radiation Oncology Therapy Group.

* Groupe SpaceOAR^{MD} / groupe contrôle.

† La CuT BDD a été administrée en monothérapie, en combinaison avec une RT externe ou comme thérapie de sauvetage dans les proportions suivantes : SpaceOAR^{MD} : 33 %/53 %/14 %; contrôle : 32 %/54 %/14 %.

‡ Le temps médian d'apparition de la toxicité a été de 2,9 mois (étendue : de 0,2 à 10,4 mois) et de 3,0 mois (étendue : de 0,2 à 11,9 mois) dans les cohortes SpaceOAR^{MD} et contrôle, respectivement.

Tableau H-10 Consensus multidisciplinaire sur l'application de SpaceOAR^{MD}

SUJET	ÉNONCÉS
Technique d'injection	• L'injection d'hydrogel peut être réalisée sous anesthésie locale (éventuellement sédation supplémentaire), rachidienne (<i>spinal</i>) ou générale. Des procédures supplémentaires planifiées simultanément (curiethérapie, implantation de marqueurs fiduciaires, etc.) déterminent l'anesthésie sélectionnée et doivent être effectuées à l'avance ou quelques jours plus tard, l'injection d'hydrogel risquant de diminuer la visibilité du fait de la contamination par de l'air. • Généralement, le patient est placé en position de lithotomie. • L'injection est effectuée par voie transpérinéale sous guidage échographique transrectal à l'aide d'une sonde à ultrasons à émission latérale et d'un ballonnet d'espacement de sécurité pour optimiser la visibilité. • Un appui (<i>stepper</i>) stabilise la sonde, de sorte que les deux mains sont libres pour la procédure. • Une étape d'hydrodissection est réalisée avant l'application de l'hydrogel. En bref, une aiguille de calibre 18 est insérée à 1 à 2 cm au-dessus de l'anus du patient à travers son périnée. L'aiguille est avancée soit parallèlement à la sonde, soit légèrement inclinée vers l'apex de la prostate. La position correcte de l'aiguille est en dessous de l'apex de la prostate en position médio-axiale et médio-sagittale de la prostate (position dite mi-glande). Abaisser la sonde avant l'hydrodissection pourrait faciliter la procédure. L'hydrodissection est réalisée avec 10 à 20 ml de solution saline ou de lidocaïne (comme anesthésique local) diluée dans une solution saline. Une injection lente du fluide est nécessaire pour assurer ultérieurement une distribution symétrique de l'espaceur. • Ce n'est qu'en cas d'hydrodissection réussie que l'hydrogel peut être appliqué.
Prophylaxie	• Les anticoagulants doivent être interrompus. • Une prophylaxie antibiotique est appliquée dans certains centres avec des fluoroquinolones ou des céphalosporines. • Un lavement rectal peut être utilisé pour optimiser les conditions pour la sonde transrectale pendant l'intervention. • La constipation et les selles dures doivent être évitées pendant le traitement afin de réduire la pression sur la paroi rectale et une diète pauvre en résidus (<i>low residue diet</i>) et/ou des laxatifs peuvent être indiqués.
Planification de la RT	• La planification de la RT par TDM devrait commencer environ 5 jours après l'injection d'hydrogel pour permettre une diminution de l'enflure postopératoire (et ne pas surestimer le volume de la prostate). • Une IRM post-injection (séquence T2 suffisante sans agent de contraste) fusionnée à la TDM de planification (CT planning) pourrait aider à mieux repérer l'espaceur (car l'hydrogel n'est parfois pas discernable de la paroi rectale en raison de la même densité à la TDM). • La surveillance du volume de l'espaceur n'est pas nécessaire pendant la RT.

SUJET	ÉNONCÉS
Observation et traitement des effets indésirables	• Les soins post-injection comprennent habituellement le premier jour avec l'examen des effets indésirables urologiques potentiels (saignement, obstruction, douleur), y compris le retrait d'un cathéter urinaire (le cas échéant). Les effets indésirables doivent être traités de manière symptomatique. Un cathétérisme urinaire est nécessaire en cas d'obstruction urinaire. • Un traitement antibiotique est indiqué en cas de pénétration, de perforation ou d'ulcération de la paroi rectale et, selon l'importance, les patients peuvent être nourris par voie parentérale ou suivre une diète pauvre en résidus. • La RT ne doit pas être administrée pendant une infection ou après une injection accidentelle dans la vessie ou la paroi rectale avant que le processus de guérison soit terminé.

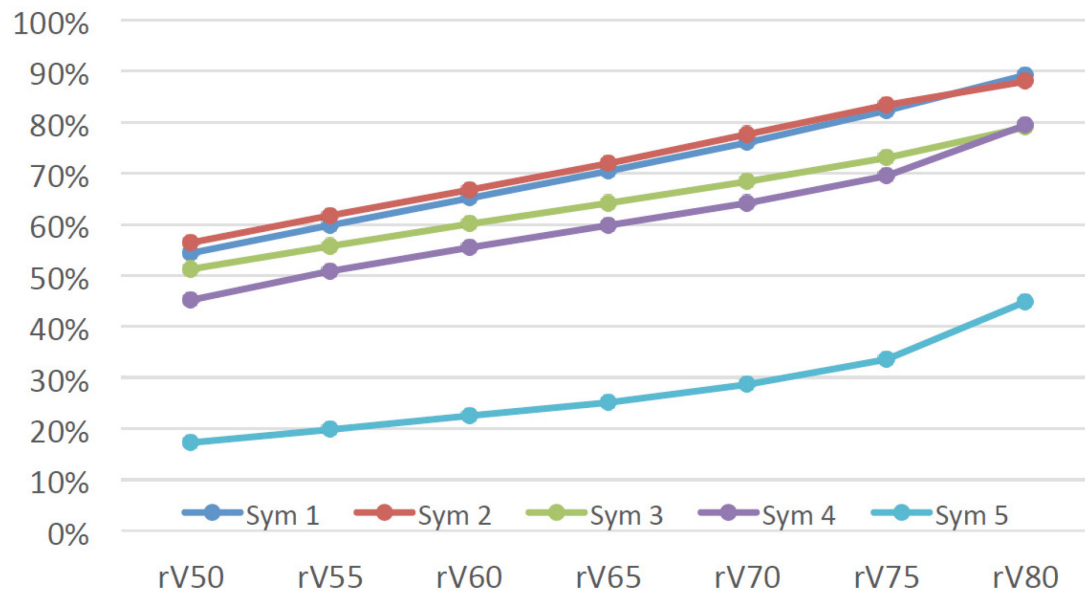
cm : centimètres; IRM : imagerie par résonance magnétique; ml : millilitres; RT : radiothérapie; TDM : tomодensitométrie.

Source : Muller et ses collaborateurs [2016].

* Niveau de preuve 2a : données probantes provenant d'au moins une étude contrôlée bien conçue sans *randomisation*.

† Niveau de preuve 4 : opinion d'experts.

Figure H-1 Réduction relative de la dose-volume rectale selon le degré de symétrie



rVx : volume rectal recevant $\geq x$ Gy.

Note : Les groupes de symétrie Sym 1 à Sym 5 vont du plus symétrique au plus asymétrique.

Sym 1 : les 3 coupes avec une distribution symétrique.

Sym 2 : 1/3 des coupes avec une asymétrie latérale de 1 cm.

Sym 3 : 2/3 des coupes avec une asymétrie latérale de 1 cm.

Sym 4 : les 3 coupes avec une asymétrie latérale de 1 cm ou $\leq 2/3$ des coupes avec une asymétrie latérale de 2 cm.

Sym 5 : les 3 coupes avec une asymétrie latérale de 2 cm.

ANNEXE I

Échelles d'évaluation de la toxicité induite par la radiation

Tableau I-1 Indice de gravité selon les échelles CTCAE et RTOG

ÉCHELLE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
CTCAE 4.0*	Léger; asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement	Modéré; nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne [†]	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation; invalidant; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne [‡]	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès lié à l'effet indésirable
Modified RTOG Radiation Toxicity Scale – Acute gastrointestinal [§]	Increased frequency or change in quality of bowel habits needing ≤ 2 antidiarrheals/week; rectal discomfort not requiring analgesics; mild rectal bleeding needing occasional steroid suppositories or other medications	Diarrhea needing > 2 antidiarrheals/week; mucous discharge requiring ≤ 1 sanitary pad/day; rectal pain needing occasional narcotics; rectal bleeding needing regular steroid suppositories or other medication; rectal bleeding or other gastrointestinal symptoms requiring a treatment break ≤ 1 week	Diarrhea needing > 2 antidiarrheals/day or parenteral support; severe mucous discharge requiring > 1 sanitary pad/day; rectal pain requiring regular narcotics; gastrointestinal bleeding requiring 1 transfusion; rectal bleeding or other gastrointestinal symptoms requiring a treatment break > 1 week	Acute or subacute obstruction; fistula or perforation; gastrointestinal bleeding requiring > 1 transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring bowel diversion	

ÉCHELLE	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
Modified RTOG Radiation Toxicity Scale – Late gastrointestinal [§]	Excess bowel movements twice baseline or need for occasional antidiarrheal use; slight rectal discharge or bleeding not requiring pads; temporary steroids per suppositories or enemas for proctitis/ulceration of ≤ 1 month	Regular antidiarrheal use; coagulations ≤ 2 for bleeding; steroids per suppositories or enema for proctitis/ulceration > 1 month; mucous discharge requiring sanitary pads < 2/day; occasional narcotic for pain	Hospitalization for treatment-related dehydration; one blood transfusion or > 2 coagulations for bleeding; hyperbaric oxygen treatment for ulceration or bleeding; sanitary pads ≥ 2/day for > 1 month; regular narcotic use	Fistula or obstruction requiring surgery; more than 1 blood transfusion	

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

* Source : http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf

† Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité de préparer ses repas, de faire les courses (alimentation, vêtements), d'utiliser un téléphone, de gérer son argent, etc.

‡ Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, de manger seul, d'aller aux toilettes, de prendre ses médicaments et ne pas rester alité.

§ Eade et ses collaborateurs [2008].

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

